



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 021-2021

INHIBIDORES DE QUINASAS DEPENDIENTES DE CICLINAS 4/6 COMO
TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO CON
RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS/HER2 NEGATIVO

JEFATURA INSTITUCIONAL

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

Lima, 31 de agosto del 2021



Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo		Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

MC. Mg. Eduardo Payet Meza

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Jorge Dunstan Yataco

Director General de la Dirección De Control Del Cáncer

MC. Karina Aliaga

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Marina Janeth Egoavil Guerra

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo. Lima, agosto de 2021.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>
mesadeparteshvirtualufets@inen.sld.pe



Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo	Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

INDICE

I.	RESUMEN EJECUTIVO	4
II.	ANTECEDENTES	5
III.	DATOS DE LA SOLICITUD	5
IV.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	5
V.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	7
VI.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA	9
VII.	RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	45
VIII.	RESUMEN DE EVALUACIÓN DE COSTOS	45
IX.	RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	47
X.	DISCUSIÓN	48
XI.	CONCLUSIONES	49

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo	Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

I. RESUMEN EJECUTIVO

- Se realiza la siguiente revisión rápida: “Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/HER2 negativo”, en relación a las funciones de la UFETS: Evaluar aquellas tecnologías sanitarias requeridas por órganos usuarios, que sean nuevas para la entidad y/o no cuenten con cobertura financiera de las/s IAFAS.
- Se formuló una estrategia de búsqueda de información hasta junio de 2021. Se emplearon las bases de datos: Cochrane y PubMed.
- Existe evidencia científica robusta que avala la eficacia y seguridad de abemaciclib, palbociclib y ribociclib en el escenario de cáncer de mama avanzado RH(+)/HER2(-), tanto en peri/pre y post menopáusicas, como 1° línea de tratamiento. Los ECAs de ribociclib han mostrado actualización de data para SLP y han mostrado datos maduros de SG a favor de su uso en comparación a su control, siendo estadísticamente significativos. Así mismo, hay resultados que muestran mejoría en calidad de vida con el uso de ribociclib en pacientes pre/peri menopáusicas.
- La UFETS, realizó los cálculos de beneficio neto de los ECAs fase 3 en el escenario de pacientes con CM RH(+)/HER2 (-) postmenopáusicas, donde las tres drogas mostraron ser más beneficiosas que perjudicial, siendo mayor el beneficio para ribociclib.
- Las RS y MA dan soporte a la eficacia de los Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6, no mostrando superioridad entre ellos pero sí diferencia en sus toxicidades.
- ETS locales no han dado recomendación de uso de palbociclib ni ribociclib debido a que hasta la fecha de sus publicaciones no había evidencia en resultados de SG ni mejoría en calidad de vida. ETS de países en los cuales sus sistemas de salud pueden solventar estas tecnologías, sí han dado recomendación de uso para las 3 tecnologías.
- Evaluaciones económicas han mostrado que ribociclib es más costo efectivo que sus similares y su costo de farmacia por discontinuación de tratamientos, también son menores.
- Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6, son comercializados a nivel nacional y cuentan con registros sanitarios vigentes.
- El costo de los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6: abemaciclib, palbociclib y ribociclib, son de S/ 19 467.00, S/ 9 200.10 y S/ 11 640.72 por ciclo, respectivamente.
- Por lo expuesto, UFETS en consenso con el panel, emite al momento, opinión a favor para el uso de la tecnología: Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6, con preferencia de uso para ribociclib, como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con RH(+)/HER2(-).

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo		Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

II. ANTECEDENTES

En cumplimiento del inciso d, sobre nuestras funciones como UFETS, que dice: “Evaluar aquellas tecnologías sanitarias requeridas por órganos usuarios, que sean nuevas para la entidad y/o no cuenten con cobertura financiera de las/s IAFAS”, realizamos esta revisión rápida.

III.DATOS DE LA SOLICITUD

Intervención solicitada:	Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 (CDKi 4/6): Abemaciclib Palbociclib Ribociclib
Indicación específica:	- Tratamiento de 1° línea en pacientes con cáncer de mama RH(+)/HER2(-) metastásico, pre y peri menopáusicas. - Tratamiento de 1° línea en pacientes con cáncer de mama RH(+)/HER2(-) metastásico, post menopáusicas.
Población	- 107 casos/año*

* Datos del Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer INEN (2019).

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿Son los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6, eficaces y seguros para el tratamiento de 1° línea en pacientes con cáncer de mama RH(+)/HER2(-) metastásico pre y peri menopáusicas?

P	Pacientes con cáncer de mama RH(+)/HER2(-) pre y peri menopáusicas
I	Terapia endocrina + Inhibidores de ciclinas: - Abemaciclib - Palbociclib - Ribociclib
C	Terapia endocrina:Inhibidores de aromatasa, Fulvestrant.

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo		Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

O	Sobrevida Global Sobrevida Libre de Progresión Calidad de vida Eventos adversos
----------	--

¿Son los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6, eficaces y seguros para el tratamiento de 1° línea en pacientes con cáncer de mama RH(+)/HER2(-) metastásico post menopáusicas?

P	Pacientes con cáncer de mama RH(+)/HER2(-) post menopáusicas
I	Terapia endocrina + Inhibidores de ciclinas: - Abemaciclib - Palbociclib - Ribociclib
C	Terapia endocrina: Inhibidores de aromatasa, Fulvestrant.
O	Sobrevida Global Sobrevida Libre de Progresión Calidad de vida Eventos adversos

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: Pubmed y Cochrane.

Términos de Búsqueda:

Considerando las preguntas PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma y año de publicación. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta Junio 2021.

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo		Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
PubMed	(("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasms"[Tiab] OR ((Breast[Tiab] OR Mammary[Tiab]) AND (Neoplas*[Tiab] OR Carcinoma[TIAB] OR Tumor*[Tiab] OR Cancer*[TIAB] OR Malignan*[Tiab]))) AND ("HER2-Negative"[Tiab] OR ("HER2"[Tiab] OR "Human Epidermal Growth Factor Receptor-2"[Tiab] OR "c-erbB-2"[Tiab]) AND negative[Tiab]))) AND ("cyclin dependent kinase inhibitor proteins"[MeSH] OR "cyclin dependent kinase inhibitor proteins"[Tiab] OR "ribociclib"[Supplementary Concept] OR "ribociclib"[Tiab] OR "palbociclib"[Supplementary Concept] OR "palbociclib"[Tiab] OR "abemaciclib"[Supplementary Concept] OR "abemaciclib"[Tiab]) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) OR ("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])))	162 Seleccios: ados: 19
Cochrane	(([mh "Breast Neoplasms"] OR "Breast Neoplasms":ti,ab OR ((Breast:ti,ab OR Mammary:ti,ab) AND (Neoplas*:ti,ab OR Carcinoma:ti,ab OR Tumor*:ti,ab OR Cancer*:ti,ab OR Malignan*:ti,ab))) AND (HER2-Negative:ti,ab OR ((HER2:ti,ab OR "Human Epidermal Growth Factor Receptor-2":ti,ab OR c-erbB-2:ti,ab) AND negative:ti,ab))) AND ([mh "cyclin dependent kinase inhibitor proteins"] OR "cyclin dependent kinase inhibitor proteins":ti,ab OR "ribociclib[Supplementary Concept]" OR ribociclib:ti,ab OR "palbociclib[Supplementary Concept]" OR palbociclib:ti,ab OR "abemaciclib[Supplementary Concept]" OR abemaciclib:ti,ab) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) OR ("Systematic Review":pt OR Meta-Analysis:pt OR [mh "Meta-Analysis as Topic"] OR "Systematic Review":ti,ab OR "Meta Analysis":ti,ab OR Metanalysis:ti,ab OR Metaanalysis:ti,ab OR "Meta Analyses":ti,ab)))	142 Seleccios: ados: 10

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

El cáncer de mama lidera la mortalidad relacionada por cáncer en mujeres y es el tipo más común de cáncer en las mujeres jóvenes. En los Estados Unidos, la incidencia en las mujeres menores de 50 años está aumentando en un 0.2% anual y la incidencia de la enfermedad metastásica al diagnóstico, aumentó en aproximadamente un 2% anual entre las pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos (RH+).¹

¹ <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo	Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

Globocan 2020¹ estimó una incidencia mundial de cáncer de mama de 47.8 por 100 000 habitantes, con un total de 2 261 419 casos en el 2020. Según Globocan, en el Perú², el cáncer de mama es la segunda neoplasia más frecuente, con un total de 6 860 nuevos casos y un total de 1 824 muertes específicas con una tasa de mortalidad de 5.2 por 100 000 mujeres. A nivel de nuestra institución, los casos nuevos reportados durante el 2018 fueron de 1373 para ambos sexos (3 en varones), de los cuales el 40% debutó con enfermedad metastásica.³

El subtipo más común de cáncer de mama metastásico es el que expresa RH+ y es negativo para el factor de crecimiento epidérmico humano-2 (HER2-). Este subtipo representa alrededor del 65% de todos los tumores de mama metastásicos⁴. A pesar de que el pronóstico es favorable en comparación con otros subtipos, los resultados siguen siendo poco alentadores, pues alcanzan una mediana de sobrevida global (SG) de 36 meses.⁵

La Escuela Europea de Oncología propugna el despliegue secuencial de agentes anti-hormonales (solos o en combinación) como la piedra angular de la terapia sistémica para los pacientes con cáncer de mama metastásico RH(+)/HER2(-). Las principales clases de anti-estrógenos son los inhibidores de aromataza (IA): letrozol, anastrozol, exemestano, que reducen la síntesis de estrógeno; los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (tamoxifeno), que pueden inhibir o estimular los efectos similares a los del estrógeno en diferentes tejidos; y los degradadores selectivos de los receptores de estrógeno (fulvestrant). La inhibición de la enzima aromataza por un solo agente, o un régimen combinado con IA más fulvestrant, es el esquema inicial de tratamiento para la mayoría de las mujeres posmenopáusicas, exceptuando aquellas que son resistentes a la terapia endocrina, o que son muy sintomáticas, o que tienen crisis visceral.⁶

La resistencia a la terapia endocrina (TE) sigue siendo un importante desafío, ya que los pacientes acaban sucumbiendo a la enfermedad progresiva. Se necesitan nuevas estrategias terapéuticas que se sinergicen con los tratamientos endocrinos para superar la resistencia y prolongar potencialmente la sobrevida de los pacientes.⁷

La adición de inhibidores selectivos de la quinasa dependiente de ciclina 4 (CDK4) y 6 (CDK6) a la terapia anti estrógenica de primera y segunda línea, ha permitido alcanzar una sobrevida libre de progresión (SLP) y tasas de respuesta objetiva (TRO) superiores a lo alcanzado con la terapia hormonal sola.⁷

² <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>

³ <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/12/INEN-2009-2018.pdf>

⁴ Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, Milani M, Jerusalem G, Bachelot T, et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2019 Oct;20(10):1360–9.

⁵ Gong Y, Liu Y-R, Ji P, Hu X, Shao Z-M. Impact of molecular subtypes on metastatic breast cancer patients: a SEER population-based study. *Sci Rep.* 2017 Mar 27;7:45411.

⁶ Syn NLX, Wee I, Wong AL-A, Goh RM, Ow SG-W, Lambertini M, et al. Cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitors for hormone receptor-positive advanced breast cancer [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd012919>

⁷ Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im S-A, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2019 Jan 17;5:5.

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo		Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

Los estudios PALOMA-2, MONARCH-3 y MONALEESA-2 mostraron que tres agentes inhibidores de CDK4/CDK6 (palbociclib, abemaciclib y ribociclib, respectivamente) prolongaron significativamente la SLP cuando se administraron en combinación con la terapia endocrina como tratamiento de primera línea en mujeres con cáncer de mama metastásico con RH+, además ensayos adicionales mostraron hallazgos similares después de la progresión o recurrencia durante la terapia inicial.^{8,9,10}

Abemaciclib es un fármaco administrado oralmente, selectivo y potente inhibidor de CDK4 y CDK6, que en ensayos enzimáticos ha demostrado ser 14 veces más potente contra los CDK4 que a los CDK6.¹¹ En modelos preclínicos, la exposición continua al abemaciclib dió lugar a una inhibición sostenida del ciclo celular, lo que condujo a la senescencia y la apoptosis.¹²

Palbociclib, añadido al tratamiento endocrino estándar, prolonga significativamente la SLP en comparación con el tratamiento endocrino en la primera y siguientes líneas de tratamiento del cáncer de mama metastásico RH(+)/HER2(-).

Ribociclib es un inhibidor de CDK 4/6, que junto a su regulador de proteínas - ciclina D1, regulan la progresión del ciclo celular. La inhibición de la vía CDK4/6 con Ribociclib, es una estrategia terapéutica eficaz para combatir el CM avanzado o metastásico en mujeres pre y post-menopáusicas en primera y segunda línea. Adicionalmente, es una opción de tratamiento tanto en pacientes hormono-sensibles (asociado a letrozol o anastrozol), como en pacientes hormono-resistentes (asociado a fulvestrant).

El presente informe analizará la eficacia y seguridad de los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico RH(+)/HER2(-) sin tratamiento sistémico previo.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

6.1.- EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

⁸ Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1925–36.

⁹ Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. 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 [Internet]. Vol. 29, *Annals of Oncology*. 2018. p. 1541–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/ndy155>

¹⁰ Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, 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 [Internet]. Vol. 174, *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019. p. 719–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-018-05125-4>

¹¹ Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy—MONARCH 2 [Internet]. Vol. 6, *JAMA Oncology*. 2020. p. 116. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4782>

¹² Gelbert LM, Cai S, Lin X, Sanchez-Martinez C, Del Prado M, Lallena MJ, et al. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: in-vivo cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. *Invest New Drugs*. 2014 Oct;32(5):825–37.

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo

Código: **UFETS-INEN.RR N° 021-2021**

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: **2021**

Versión: **V.01**

RECOMENDACIONES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

INSTITUCIÓN	TECNOLOGÍA	INDICACIÓN	
Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC - Argentina - 2019)	Palbociclib y ribociclib	Cáncer de mama avanzado o metastásico RH(+)/HER2(-).	No
Agencia Canadiense para Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH - Canadá - 2019)	Abemaciclib	Cáncer de mama avanzado o metastásico en combinación con un inhibidor de aromatasa (IA) en mujeres postmenopáusicas como terapia endocrina (TE) inicial.	Sí
Agencia Canadiense para Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH - Canadá - 2020)	Ribociclib	Cáncer de mama avanzado o metastásico + fulvestrant para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas, como terapia inicial o después de la progresión de la enfermedad con TE.	Sí
Agencia Canadiense para Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH - Canadá - 2020)	Ribociclib	Cáncer de mama avanzado o metastásico + IA + agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), como TE inicial.	Sí
Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Cuidados (NICE - Reino Unido - 2019)	Abemaciclib	Cáncer de mama avanzado o metastásico en combinación con un IA en pacientes sin TE previa.	Sí
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI - Perú - 2018)	Palbociclib	Cáncer de mama metastásico + letrozol en el tratamiento del cáncer de mama RH(+)/HER2(-) y sin TE previo.	No
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI - Perú - 2021)	Ribociclib	Cáncer de mama metastásico RH(+)/HER2(-) + fulvestrant en mujeres posmenopáusicas con o sin tratamiento previo o con una línea previa de TE.	No
Instituto Nacional de Salud - Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP - Perú - 2020)	Fulvestrant	Cáncer de mama metastásico con RH(+)/HER2(-) + inhibidor de CDK 4/6.	NA

Se obtuvieron 8 informes de ETS. Todas ellas tuvieron el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de los diferentes inhibidores CDK 4/6 en pacientes con cáncer de mama metastásico tipo luminal. Se describen a continuación:

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo	Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

1.- Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC - Argentina - 2019)¹³: Esta ETS se desarrolló con el objetivo de evaluar la eficacia, seguridad e impacto presupuestario de palbociclib y ribociclib para el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico con receptores hormonales positivos y HER2 negativo.

Esta ETS no menciona a los autores ni a los financiadores de manera explícita, mas sí se menciona que los autores no tienen conflicto de interés. Se plantean 3 preguntas de investigación y dos de cobertura. Dentro del primer grupo, investigan 1) Uso de palbociclib y ribociclib en combinación con inhibidores de aromatasa en pacientes postmenopáusicas. 2) Ribociclib con tamoxifeno (TAM) o IA en pacientes pre o perimenopáusicas y 3) Palbociclib y ribociclib en combinación con fulvestrant en pacientes postmenopáusicas como 2° línea de tratamiento. También se plantearon preguntas de cobertura: 1) Palbociclib y ribociclib, se deberían incorporar a la cobertura obligatoria nacional y 2) Existen poblaciones o subgrupos con mayor beneficio clínico que determinan una cobertura más eficiente. Se mencionan los aspectos epidemiológicos y demográficos de Argentina que son similares a los de Perú. Hacen una descripción de las dos tecnologías planteadas, así como sus indicaciones aprobadas por las agencias reguladoras y las restricciones de uso. Detallan sus comparadores en cada escenario planteado. En su metodología, definen su estrategia de búsqueda, especifican sus criterios de inclusión: Revisiones sistemáticas (RS) y meta-análisis (MA), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA), informes de evaluación de tecnologías (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura. Dentro de sus criterios de exclusión, indican que son los otros tipos de diseño. Hicieron una valoración de la calidad de los estudios con la metodología GRADE. Los estudios que se incluyeron fueron los estudios de PALOMA 1,2 y 3 así como MONALEESA 2,3 y 7. Se reportaron los sesgos y limitaciones de los estudios incluidos. Los resultados lograron mostrar la eficacia y seguridad de ambas drogas, pero en base a la sobrevida libre de progresión (SLP) y eventos adversos serios (grado 3-4), los cuales fueron en su mayoría neutropenias. No hubo resultados maduros en cuanto a la Sobrevida Global (SG), ni diferencia en la calidad de vida.

En las ETS que revisan, incluyen los siguientes informes:

NICE (Reino Unido):

- 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.

¹³ 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

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo	Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

- Ribociclib+IA en pacientes postmenopáusicas solo se recomienda si la compañía le ofrece el descuento acordado en el esquema de acceso del paciente. En pacientes premenopáusicas no fue evaluado aún.

IQWiG (Alemania):

- Palbociclib: En primera línea, muestra un beneficio adicional menor.
- 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.

CADTH (Canadá):

- Palbociclib: Se recomienda si la costo-efectividad es mejorada en primera línea y segunda línea.
- Ribociclib: En combinación con IA en pacientes postmenopáusicas se recomienda si la costo-eficacia es mejorada a un nivel aceptable y si existe la factibilidad de implementar la tecnología. Se encuentra en curso la evaluación de la tecnología en combinación con IA/TAM en pacientes pre menopáusicas.

Esta ETS, revisó el informe realizado por el Instituto Nacional del Cáncer (INC) de Argentina publicado en 2019, el cual tenía como objetivo evaluar la eficacia, seguridad y costos asociados a los tratamientos de alto costo para cáncer de mama. Este sugiere el uso de inhibidores de CDK4/6 (palbociclib y ribociclib) como tratamiento de primera línea asociado a un IA en pacientes postmenopáusicas 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. También revisan los informes realizados por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de Perú que se publicaron entre 2017 y 2018 (tres informes) que evalúan la eficacia y seguridad de palbociclib en distintas líneas de tratamiento y combinaciones. 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. Hacen referencia al Ministerio de Salud de Chile que 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. 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. A nivel de Europa, mencionan al NICE de Reino Unido que en 2017 publicó 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 donde recomiendan ambos fármacos como alternativa, aunque condicionado a un acuerdo de precio con el productor de la tecnología. También mencionan a la Agencia Canadiense para Drogas y Tecnologías

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo		Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

en Salud (CADTH, su sigla del inglés Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) que 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. 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.

Por otro lado, también describen las recomendaciones de Guías de Práctica clínica: NCCN y ESMO. Incluyeron un análisis presupuestario, en el cual evidenciaron un aumento del 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. Permitieron la participación de los pacientes, así como de la industria farmacéutica.

Dentro de la discusión, hicieron una calificación de la evidencia, la cual fue moderada para el escenario de primera línea en pacientes postmenopáusicas (usando GRADE) y alta, en los escenarios de pre y perimenopáusicas en primera línea, así como en terapia endocrina previa.

Finalmente, la ETS no recomienda la incorporación de esta tecnología a la cobertura obligatoria del país, a pesar que 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, debido a que el impacto en la equidad y en la salud pública de la incorporación de la tecnología serían probablemente negativos; y el impacto en el aspecto económico sería no favorable y de importante magnitud, poniendo en riesgo la sostenibilidad del resto de las prestaciones del sistema de salud. Solo en caso de una reducción en el precio de la tecnología que permita garantizar la sostenibilidad 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.

2. Agencia Canadiense para Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH - Canadá):

En el año 2019, recomiendan Abemaciclib para el manejo de primera línea en Cáncer de mama RH(+)/HER2(-) metastásico en combinación con un IA en mujeres postmenopáusicas.¹⁴ En el año 2020, hacen recomendación de ribociclib como tratamiento en combinación con fulvestrant para mujeres posmenopáusicas, como

14

https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10161AbemaciclibMBC_fnRec_ApprovedbyChair_v01_2019-07-04_Post_05Jul2019_final.pdf

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo	Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

terapia inicial o después de la progresión de la enfermedad con terapia endocrina, ese mismo año también recomienda su uso en combinación con IA + agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), como terapia inicial para mujeres pre/perimenopáusicas.^{15,16}

3. Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Cuidados (NICE - Reino Unido - 2019): Sobre el uso de palbociclib y ribociclib, tal como se comentó en la ETS realizada por la CONETEC, en el año 2017 la NICE hace recomendación de uso para esas tecnologías. Respecto a Abemaciclib, NICE recomienda su uso en combinación con un inhibidor de la aromatasa (IA) en pacientes sin terapia endocrina previa.¹⁷

4. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI - Perú): En 2018, realizan una evaluación sobre la 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, el cual no se aprueba. Esto básicamente, argumentando que la terapia endocrina está disponible en la institución (p.e. anastrozol). Si se propone una nueva alternativa terapéutica, esta debería ser más eficaz que el estándar, en términos de prolongar la sobrevida global y mejorar la calidad de vida, o ser menos tóxico o más accesible. Ninguna de estas condiciones ha sido demostrada para la combinación palbociclib más letrozol. La evidencia disponible a la fecha muestra que la combinación de palbociclib más letrozol no alarga la vida ni mejora la calidad de vida respecto a letrozol, y para los autores, esta combinación está asociada a mayores costos adicionales, derivados de su mayor toxicidad.¹⁸

En el 2021, IETSI realiza un dictamen preliminar de ETS, cuyo objetivo era valorar la eficacia y seguridad de ribociclib más fulvestrant en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico RH(+)/HER2(-), sin tratamiento previo o con una línea previa de terapia endocrina para enfermedad metastásica. Sus comparativos fueron anastrozol y exemestano. Debido a la incertidumbre en la relación de riesgo-beneficio con ribociclib más fulvestrant, en comparación con anastrozol y/o exemestano, dada principalmente por la ausencia de evidencia que responda directamente a la pregunta PICO que establecieron en ese dictamen, la aprobación de uso de ribociclib más fulvestrant no sería una decisión costo-oportuna; dada la disponibilidad de tratamientos efectivos, con perfiles de seguridad aceptables y menos costosos en la institución (anastrozol y exemestano), los cuales son recomendados en las GPC internacionales. Fue por esto, que el IETSI no aprueba el uso de ribociclib más fulvestrant en mujeres

¹⁵ <https://www.cadth.ca/kisqali-fulvestrant-advanced-or-metastatic-breast-cancer-details>

¹⁶ <https://www.cadth.ca/kisqali-advanced-or-metastatic-breast-cancer-details>

¹⁷ Abemaciclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer (TA563)

¹⁸ 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 Sanitaria N.º 044-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo	Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

posmenopáusicas con CMM RH(+)/HER2(-), sin tratamiento previo o con una línea previa de terapia endocrina para enfermedad metastásica.¹⁹

5. Instituto Nacional de Salud - Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP - Perú): En el 2020, realizan una ETS rápida que evalúa fulvestrant más inhibidor CDK 4/6 para el tratamiento de cáncer de mama metastásico con RH(+)/HER2(-). Dentro de sus conclusiones mencionan que no se identificaron estudios que comparen directamente fulvestrant + inhibidor CDK4/6 respecto a inhibidores de aromatasa (IA). Asimismo, los análisis se realizaron en postmenopáusicas con progresión a terapia endocrina. Refieren que las conclusiones podrían no aplicarse a premenopáusicas o en el contexto de primera línea de tratamiento. Ninguna RS evaluó la sobrevida global, debiendo considerar si otros desenlaces intermedios como la sobrevida libre de progresión pueden ser considerados subrogados y valorar desde esta perspectiva el beneficio clínico neto de la tecnología. En comparación con IA, la combinación de fulvestrant + inhibidores de CDK4/6 redujo el riesgo de progresión de la enfermedad y mejoró las tasas de respuesta objetiva y beneficio clínico, sin diferencias en la discontinuación del tratamiento debido a EA. Las GPC recomiendan en su mayoría el uso de IA como primera línea. En segunda línea, las GPC europeas y de sociedades médicas recomiendan fulvestrant + inhibidores de CDK4/6 como alternativa de tratamiento, mientras que las de Colombia y Chile no la incluyen en sus recomendaciones. Las ETS de CONETEC e IETSI no recomiendan fulvestrant + palbociclib debido al impacto económico y alto nivel de incertidumbre acerca de su beneficio clínico neto. La ETS del NICE recomienda fulvestrant + inhibidores de CDK4/6 solo en personas con progresión a terapia hormonal. No hacen recomendación explícita.²⁰

6.2.- RECOMENDACIONES DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

- **Guías de prácticas clínicas en oncología de la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN por sus siglas en inglés)²¹:**
 - Las guías NCCN en su última versión recomiendan abemaciclib, palbociclib y ribociclib junto con un IA o fulvestrant como primera línea de tratamiento en mujeres con cáncer de mama avanzado con RH (+)/HER2- tanto para pre/perí y postmenopáusicas. (Categoría 1).

¹⁹ IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de ribociclib más fulvestrant en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico RH-positivo y HER2-negativo, sin tratamiento previo o con una línea previa de terapia endocrina para enfermedad metastásica. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 008-DETS IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.

²⁰ Instituto Nacional de Salud (Perú). Fulvestrant más inhibidor CDK 4/6 para el tratamiento de cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos / HER2 negativo. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, junio de 2020. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N°07-2020.

²¹ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo	Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

- **Guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO por sus siglas en inglés)²²:**
 - La guía ESMO, publicada en octubre de 2018, menciona que abemaciclib, palbociclib y ribociclib, se recomiendan con inhibidor de aromatasa o fulvestrant como primera línea de tratamiento en mujeres con cáncer de mama avanzado con RH (+)/HER2 (-) tanto para pre/perí y postmenopáusicas. (Categoría IA).

6.3.- REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS

Se encontraron referencias en Medline/PubMed publicadas en los últimos 10 años; de las cuales al filtrar por revisiones sistemáticas/metaanálisis, se obtuvo 5 referencias que tras la lectura se detallan a continuación.

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DE LA RS/MA	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors as first-line treatment for post-menopausal metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of phase III randomized clinical trials. (Ramos-Esquivel, et.al - 2018) ²³	Objetivos: Comparar la eficacia y toxicidad de la combinación de inhibidores de CDK 4/6 e IA no esteroideos versus IA solo, como tratamiento de primera línea para pacientes con mama avanzada con RH(+). Metodología: Los ECAs de fase 3 se identificaron después de una revisión sistemática de bases de datos electrónicas. Se utilizó un modelo de efectos aleatorios para determinar el cociente de riesgos instantáneos (HR) combinado para la SLP mediante el método de varianza inversa. Se utilizó el método de Mantel-Haenszel para calcular el odds ratio (OR) combinado para la tasa de respuesta, la tasa de beneficio clínico y los efectos secundarios relacionados con el tratamiento. La heterogeneidad se midió	Alta

²² Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. Ann Oncol. 2018 Aug 1;29(8):1634–57.

²³ Ramos-Esquivel A, Hernández-Steller H, Savard MF, Landaverde DU. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors as first-line treatment for post-menopausal metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of phase III randomized clinical trials. Breast Cancer. 2018 Jul;25(4):479-488. doi: 10.1007/s12282-018-0848-6. Epub 2018 Feb 22. PMID: 29470723.

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo		Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

	mediante las estadísticas de tau cuadrado e I². Resultados: Después de una búsqueda sistemática, se incluyeron tres ECA fase 3 (n = 1827). El uso de inhibidores de CDK 4/6 (abemaciclib, palbociclib y ribociclib) en combinación con un IA se asoció significativamente con una SLP más prolongada en comparación con el uso de letrozol o anastrozol solo (HR: 0.57; IC del 95%: 0.50-0.65; p < 0.00001), sin heterogeneidad significativa entre los ensayos. De manera similar, la tasa de respuesta general y la tasa de beneficio clínico fueron mayores para los pacientes que recibieron la terapia de combinación que para los pacientes asignados a IA solo. Los efectos secundarios de grado 3 o superiores relacionados con el tratamiento se notificaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron inhibidores de CDK 4/6 (OR: 7.51; IC del 95%: 6.01-9.38; p < 0.00001), estos incluyeron principalmente neutropenia, leucopenia y anemia. Conclusiones: La adición de inhibidores de CDK 4/6 (ya sea abemaciclib, palbociclib o ribociclib) a un IA (anastrozol o letrozol) redujo el riesgo de progresión en un 43% en comparación con un IA.	
Different inhibitors for the same target in metastatic luminal breast cancer: is there any difference? (El Rassy, et. al. - 2018)²⁴	Objetivos: Determinar cuál de los inhibidores de CDK4/6 es el tratamiento óptimo en cáncer de mama luminal metastásico. Metodología: Metaanálisis en red que utiliza el enfoque de frecuencia y un modelo generalizado por pares, considerando como comparativo de base a Abemaciclib.	Alta

²⁴ El Rassy E, Bakouny Z, Assi T, Kattan J. Different inhibitors for the same target in metastatic luminal breast cancer: is there any difference? Future Oncol. 2018 Apr;14(9):891-895. doi: 10.2217/fon-2017-0532. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29527939.

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo		Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

	Resultados: Ribociclib + IA: HR de SLP: 1,03 (IC95%: 0,70-1,51); Palbociclib + IA: HR 1,07 (IC95%: 0,74-1,53). Ribociclib + IA: OR de TRO: 0,99 (IC95%: 0,60-1,63); Palbociclib + IA: HR 0,75 (IC95%: 0,45-1,24). Ribociclib + IA: OR de discontinuación de tratamiento (DT): 0,39 (IC95%: 0,10-1,47); Palbociclib + IA: HR 0,18 (IC95%: 0,05-0,59). Conclusiones: Las 3 tecnologías asociadas a un IA muestran similar eficacia en SLP y TRO, sin embargo Palbociclib muestra menos DT.	
Comparison of treatment-related adverse events of different Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in metastatic breast cancer: A network meta-analysis. (Desnoyers Et.al. - 2020)²⁵	Objetivos: Cuantificar los eventos adversos relacionados con el tratamiento de los 3 inhibidores de CDK4/6. Metodología: Se realizaron búsquedas en PubMed y ASCO, ESMO y SABCS para identificar ensayos aleatorios de palbociclib, ribociclib y abemaciclib. Se extrajeron datos sobre eventos adversos (EA) comunes y graves para cada fármaco. La razón de probabilidades para cada EA y la razón de riesgo para la sobrevida libre de progresión se calcularon en relación con la terapia endocrina sola. Luego se realizó un metanálisis en red para cada terapia endocrina (inhibidor de la aromatasa (IA) o fulvestrant) combinado con ribociclib, abemaciclib y palbociclib. Resultados: Se incluyeron 8 ensayos en el análisis y comprendieron 2799 pacientes que recibieron inhibidores de la quinasa 4/6 dependientes de ciclina:	Alta

²⁵ Desnoyers A, Nadler MB, Kumar V, Saleh R, Amir E. Comparison of treatment-related adverse events of different Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in metastatic breast cancer: A network meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2020 Nov;90:102086. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102086. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32861975.

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo		Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

	palbociclib: 873 pacientes; ribociclib: 1153 pacientes; abemaciclib: 773 pacientes. En 5 ensayos (1524 pacientes), la terapia endocrina fue un IA y en 3 ensayos (1275 pacientes) fue fulvestrant. En comparación con palbociclib, ribociclib y abemaciclib mostraron una neutropenia de grado 3-4 significativamente menor, pero una toxicidad gastrointestinal significativamente mayor. La interrupción del tratamiento fue mayor con abemaciclib que con otros fármacos. La eficacia de los 3 fármacos fue similar. En comparación con palbociclib, para la columna vertebral de IA, el HR para la SLP para ribociclib fue de 0.98 y para abemaciclib de 1.02. Para la columna vertebral de fulvestrant, el HR fue de 0.88 y 0.93 respectivamente. Conclusiones: Palbociclib, ribociclib y abemaciclib tienen una eficacia comparable, pero con diferencias en seguridad y tolerabilidad. Abemaciclib tiene una tolerabilidad peor con una interrupción del tratamiento significativamente mayor probablemente debido a toxicidad gastrointestinal.	
Overall survival of CDK4/6-inhibitors-based treatments in clinically relevant subgroups of metastatic breast cancer: systematic review and meta-analysis. (Schettini, Et.al- 2020)²⁶	Objetivos: Identificar un beneficio más preciso y confiable de los tratamientos en subgrupos clínicos específicos. Metodología: Búsqueda bibliográfica sistemática para seleccionar todos los ECA de fase 2 y 3 disponibles de inhibidores de CDK4/6 + terapia endocrina (TE) que informaron datos de SG en la terapia de primera/segunda línea de CMM pre/posmenopáusico RH +)/HER2 (-). Se aplicó un modelo de	Alta

²⁶ Schettini F, Giudici F, Giuliano M, Cristofanilli M, Arpino G, Del Mastro L, Puglisi F, De Placido S, Paris I, De Placido P, Venturini S, De Laurentis M, Conte P, Juric D, Llombart-Cussac A, Pusztai L, Prat A, Jerusalem G, Di Leo A, Generali D. Overall Survival of CDK4/6-Inhibitor-Based Treatments in Clinically Relevant Subgroups of Metastatic Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. J Natl Cancer Inst. 2020 Nov 1;112(11):1089-1097. doi: 10.1093/jnci/djaa071. PMID: 32407488; PMCID: PMC7669227.

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo		Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

	efectos aleatorios para los análisis. La heterogeneidad se evaluó con la prueba estadística I². Se realizó un análisis de subgrupos para explorar el efecto de los factores a nivel de estudio. El proyecto se registró en la base de datos Open Science Framework. Resultados: Se incluyeron seis estudios (3 421 pacientes). Se observó un claro beneficio de SG en pacientes sin (HR: 0.68, IC del 95%: 0.54 a 0.85, I² = 0.0%) y con afectación visceral (HR: 0.76, IC del 95%: 0.65 a 0.89, I² = 0.0%), con ≥3 sitios metastásicos (HR: 0.75, IC del 95%: 0.60–0.94, I² = 11.6%), en endocrino resistente (HR: 0.79, IC del 95%: 0.67-0.93, I² = 14.4%). y subconjunto sensible (HR: 0.73, IC del 95%: 0.61-0.88, I² = 0.0%), para la edad <65 años (HR: 0.80, IC del 95%: 0.67-0.95, I² = 0.0%) y ≥65 años (HR: 0.71, IC del 95%: 0.53-0.95, I² = 44.4%), en posmenopáusicas (HR: 0.75, IC del 95%: 0.66-0.86, I² = 0.0%) y pre / perimenopáusicas (HR: 0.76 , IC del 95%: 0.60- 0.96, I² = 0.0%), así como en pacientes que no habían recibido quimioterapia (HR: 0.72, IC del 95%: 0.55-0.93, I² = 0.0%). Conclusiones: Las combinaciones de inhibidores de CDK4/6 + TE en comparación con TE sola, mejoran la SG independientemente de la edad, el estado menopáusico, la sensibilidad endocrina y la afectación visceral, y deben preferirse como terapia inicial en lugar de la monoterapia endocrina.	
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.	Objetivos: Comparar la eficacia de fulvestrant e inhibidores de CDK4/6 más IA como tratamiento de primera línea en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama. Metodología: Búsqueda en las bases de datos PubMed, Cochrane Library y EMBASE de ECAs de tratamiento	Alta

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo		Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

(Guo Et.al. - 2019) ²⁷	endocrino (TE) de primera línea para el cáncer de mama avanzado o metastásico hasta octubre de 2018. Se incluyeron un total de 11 ensayos elegibles con 5448 pacientes. Los cocientes de riesgo (HR) para las eficacias de los diferentes tratamientos se utilizaron como datos de entrada en el metanálisis de la red. Resultados: En el análisis general, inhibidores de CDK4/6 más IA, incluido palbociclib más letrozol, ribociclib más letrozol y abemaciclib más IA no esteroideo (letrozol o anastrozol), son todos superiores a 500 mg de fulvestrant (HR = 0.50, IC del 95%: 0.37–0.68; HR = 0.50, IC del 95%: 0.35–0.71; y HR = 0.49, IC del 95%: 0.34–0.71; respectivamente). Conclusiones La comparación indica que los inhibidores de CDK4/6 más IA podrían representar una mejor opción como tratamiento endocrino de primera línea en comparación con fulvestrant en el CM RH(+)/HER2(-).	
-----------------------------------	---	--

a. Análisis de la evidencia

Ramos-Esquivel, et. al.,²³ realizaron una revisión sistemática y metaanálisis que resume la data disponible de ECAs fase III publicados sobre el beneficio de la SLP en pacientes con cáncer de mama RH(+)/HER2(-) en tratamiento con inhibidores de CDK 4/6 en combinación con un IA, como terapia de primera línea. El enfoque estadístico mostró un aumento de la SLP para pacientes tratados con la combinación de abemaciclib, palbociclib o ribociclib y un inhibidor de aromatasa en comparación con los tratados con un IA solo. Este beneficio se demostró para todos los agentes antes mencionados. Sin evidencia de heterogeneidad sustancial entre los IA. Además, las tasas de beneficio clínico y tasa de respuesta objetivo, fue muy similar entre los inhibidores de CDK 4/6 incluidos. En particular, la mediana de SLP fue casi 25 meses, que son aproximadamente 10 meses más largo que el visto con otras terapias en la primera línea, como anastrozol, letrozol, tamoxifeno, exemestano y fulvestrant. Aunque la eficacia general de abemaciclib, palbociclib y ribociclib fue muy similar, el patrón de efectos secundarios fue diferente entre estos agentes. Las tasas de los eventos adversos de grado 3 o 4 se notificaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con

²⁷ Guo Q, Lin X, Ye L, Xu R, Dai Y, Zhang Y, Chen Q. 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 Apr;14(2):139-148. doi: 10.1007/s11523-019-00633-9. PMID: 30941621.

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo	Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

ribociclib (83.2%), seguido de palbociclib (75.7%) y abemaciclib (27.5%). Sin embargo, la tasa de modificación del tratamiento debido a eventos adversos y las muertes debidas a estos, fueron reportadas con más frecuencia en pacientes tratados con abemaciclib en comparación con los tratados con ribociclib y palbociclib. Curiosamente, las reacciones adversas de grado 3 y 4 más comunes fueron observados en pacientes tratados con palbociclib y ribociclib, los cuales fueron neutropenia y leucopenia, y esto fue no asociado con un riesgo clínicamente significativo de infecciones o neutropenia febril. La creatinina en sangre solo se informó para abemaciclib debido a su efecto inhibidor sobre la secreción tubular renal de creatinina. Este agente también se asoció con tasas más altas de diarrea de grado 3 y 4. De manera análoga, la prolongación del intervalo QT fue solo descrito para ribociclib.

Una característica de la adición de inhibidores de CDK 4/6 a la terapia endocrina es que proporcionó un beneficio en la SLP en todos los subgrupos pre especificados, incluida la edad, etnia, terapia endocrina o quimioterapia previa, ECOG, sitio de la enfermedad metastásica, número de sitio metastásico e intervalo libre de enfermedad. Sin embargo, hubo una tendencia de mayor SLP en pacientes asiáticos que en otras etnias. Aunque este subgrupo comprendía sólo el 26.6% de todos los pacientes, se ha documentado previamente que los pacientes de esta etnia tienen mejores resultados que los pacientes blancos, probablemente como resultado de diferentes farmacocinéticas, eficacia o tolerancia a los inhibidores de CDK.

Los autores concluyen, que a pesar del beneficio de SLP mostrado en este análisis, en general, los datos de sobrevida global (SG) aún no están disponibles, pero dado el importante beneficio observado, estos inhibidores de CDK 4/6, se apuntan hacia la posibilidad de una promesa en la SG.

El Rassy, et.al.,²⁴ diseñaron un estudio en el cual, los resultados destacan la superioridad de los inhibidores de CDK4/6 sobre fulvestrant y sugieren que palbociclib puede ser el fármaco más seguro entre los inhibidores de CDK4/6 en el tratamiento de primera línea del cáncer de mama luminal metastásico. Los tres ensayos incluidos en este MA en red, muestran criterios de inclusión similares de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama luminal metastásico y un ECOG de 0 ó 1. Los datos de sobrevida para los brazos de control de todos los ensayos fueron equivalentes en alrededor de 14.5 a 14.7 meses de SLP. Por lo tanto, la comparabilidad en el diseño del estudio y los brazos de control permitió comparaciones indirectas por MA en red. Se encontró que el HR para la SLP era 0.58 (IC del 95%: 0.46-0.72) para palbociclib, 0.58 (IC del 95%: 0.46-0.70) para el ribociclib y 0.54 (IC del 95%: 0.42-0.72) para el abemaciclib en los ensayos originales incluidos en este estudio. Los resultados del MA en red, mostraron que la SLP es similar entre los inhibidores de CDK4/6 y que es superior a la obtenida con fulvestrant o IA en monoterapia. El análisis de TRO también arrojó una eficacia similar entre los tres inhibidores de CDK4/6, sin diferencias significativas con fulvestrant. Sin embargo, se demostró que la monoterapia con un IA produce una reducción de la TRO en comparación con abemaciclib + IA. A primera vista, el perfil de toxicidad de los tres fármacos fue bien tolerado y los pacientes informaron principalmente neutropenia, que era reversible, de corta duración y no acumulativa. Los dos principales eventos adversos de grado 3/4 encontrados con estos fármacos difieren en incidencia, a saber, neutropenia (palbociclib 66%, ribociclib 59% y abemaciclib 22%) y diarrea (palbociclib 1.4%, ribociclib 1.2% y abemaciclib 9.5%). Entre los inhibidores de CDK4/6, la tasa más

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo	Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

baja de interrupción del tratamiento fue la encontrada con palbociclib, que fue significativamente más baja que la de abemaciclib. Aunque las tasas de interrupción entre palbociclib y ribociclib no difieren en gran medida numéricamente en sus respectivos ensayos pivotaes, se reveló una diferencia en las tasas de interrupción en este MA en red, principalmente debido a la diferencia en las tasas de interrupción del brazo de control (letrozol en ambos estudios) con 5.9 y 2.01%, respectivamente. De hecho, se encontró que la tasa de interrupción del tratamiento con palbociclib estaba en el mismo rango que con fulvestrant e IA en monoterapia. La principal limitación de este estudio es la ausencia de datos de comparación directa entre los tres inhibidores de CDK4 / 6 y fulvestrant. Por lo tanto, solo se pudieron calcular comparaciones indirectas entre estos agentes y la verificación de la consistencia no fue factible. Sin embargo, la comparabilidad de los diseños de los estudios y los brazos de control entre los estudios favorece la validez de los resultados de este estudio.

Los resultados de este MA en red, sugieren que los inhibidores de CDK4/6 tienen una eficacia similar cuando se asocian con IA en el tratamiento de primera línea del cáncer de mama luminal metastásico, y son superiores a la monoterapia con fulvestrant o AI. Todos los inhibidores de CDK4 / 6 se asocian con resultados de eficacia similares, lo que hace que el perfil de toxicidad sea el principal determinante que favorece a un fármaco sobre los demás. Se demostró que palbociclib tiene las tasas de interrupción del tratamiento más bajas entre los inhibidores de CDK4 / 6, lo que sugiere que puede tener el mejor perfil de seguridad en esta clase de fármacos. Sin embargo, no se debe reducir la evaluación de toxicidad a una comparación de las tasas de interrupción del tratamiento. El perfil de eventos adversos que parece diferir en cada ensayo puede privilegiar la elección del médico por un fármaco sobre los demás.

Los resultados del estudio, aunque inherentemente limitados por su dependencia de comparaciones indirectas, representan la mejor evidencia disponible para la toma de decisiones en el tratamiento de primera línea del cáncer de mama luminal metastásico. Los ensayos prospectivos aleatorizados son de gran interés a este respecto para una mayor validación de estos resultados. Los estudios futuros deben evaluar los datos de SG para el tratamiento del cáncer de mama luminal metastásico con inhibidores de CDK4 / 6, que actualmente faltan en vista de los ensayos con un poder estadístico sustancialmente insuficiente para este resultado.

Desnoyers, et.al.,²⁵ realizaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar los diferentes EA de los tres tipos de inhibidores de CDK 4/6. Los criterios de inclusión y exclusión de los estudios a ingresar estuvieron bien definidos, también hicieron una búsqueda detallada en las bases de datos de Pubmed y actualizaciones de abstracts presentados en ASCO, ESMO y San Antonio. Sin embargo, mencionan que sí hubo restricción en el idioma (inglés). No mencionan que hayan realizado una evaluación de la calidad de los estudios. Los datos de los estudios fueron extraídos por un autor y verificados por un segundo autor. Los resultados se presentaron como OR, con un IC 95% y un $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Primero, este es un meta-análisis basado en la literatura en lugar de utilizar datos de pacientes individuales. Si bien los estudios que se incluyen fueron generalmente homogéneos (los estudios de IA fueron típicamente de primera línea y la mayoría de los participantes en los estudios de fulvestrant fueron de segunda línea), no hubo ninguna comparación directa entre los diferentes inhibidores

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo	Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

de CDK4/6. La falta de medidas directas de efecto dio lugar a una capacidad incompleta para evaluar los supuestos de transitividad. Además, la conectividad de red limitada resultante del pequeño número de estudios dio lugar a grandes intervalos de confianza para algunas estimaciones, incluso cuando los tamaños del efecto eran grandes. Además, aunque los datos de eficacia se informaron sobre la base de diferentes subgrupos de pacientes, este no fue el caso de los datos de seguridad y tolerabilidad. Como resultado, los posibles efectos de confusión de las pequeñas diferencias en las características de los pacientes, como la quimioterapia previa para la enfermedad avanzada, el estado menopáusico y el intervalo libre de enfermedad, pueden aumentar el error en las comparaciones entre ensayos. En segundo lugar, el informe de los efectos adversos fue heterogéneo entre los siete ensayos. En tercer lugar, los datos maduros de SG están disponibles para una minoría de los artículos incluidos en este metanálisis. Censurar los datos debido a que los datos son inmaduros puede limitar la comparación de la eficacia (especialmente la SG) entre los ensayos. No se puede excluir la posibilidad de que existan diferencias en la SG entre los inhibidores de CDK4/6 una vez que estén disponibles más datos maduros.

Como conclusión, este estudio ha demostrado que a pesar de una eficacia comparable, las tres drogas aprobadas muestran diferencias en seguridad y tolerabilidad. Abemaciclib tiene una peor tolerabilidad con una interrupción del tratamiento significativamente mayor probablemente debido a la toxicidad gastrointestinal.

Schettini, et.al.,²⁶ luego de data actualizada sobre la SG de las drogas en estudio, realizaron un meta-análisis. Este meta-análisis tiene algunas limitaciones, por ejemplo, algunos de los subgrupos de los ensayos publicados no eran totalmente idénticos. Más específicamente, no fue posible extraer un resultado limpio en todos los pacientes no tratados con quimioterapia (CT) en el contexto metastásico, debido a la diferente caracterización de subgrupos, lo que llevó a una posible subestimación del número de pacientes no tratados con CT específicamente en el contexto metastásico (esto sucedió para el estudio PALOMA 3). De manera similar, para la enfermedad visceral / no visceral, los estudios MONALEESA 3 y 7 utilizaron la categorización "afectación hepática o pulmonar" en lugar de visceral / no visceral.

Por otro lado, no se han informado datos sobre el cruzamiento después de la progresión en los brazos de solo TE, excepto para el ensayo MONALEESA 2, donde el cruzamiento no se admitió explícitamente. Por lo tanto, no se pudo dilucidar claramente su impacto en los resultados de sobrevida. Además, los análisis de subgrupos difirieron entre los ensayos, por lo que para cada uno de los subgrupos considerados, no todos los ECA se pudieron incluir. De hecho, para algunos de los ensayos incluidos, los datos de SG se publicaron antes del análisis final, posiblemente porque los resultados más maduros para los peores subgrupos (pacientes con metástasis viscerales, resistencia endocrina primaria) proporcionaron más eventos de SG que impulsaron una interrupción temprana. Esto podría haber producido un riesgo teórico de metaanálisis "enriquecido" en los ensayos positivos, ya que un ensayo negativo sólo se publica en el momento del análisis final. Los resultados del estudio abordan cuestiones clínicamente relevantes que podrían ayudar a adaptar mejor los tratamientos de los pacientes. La heterogeneidad no afectó los resultados y, en general, no hubo un riesgo de sesgo verdaderamente relevante con respecto a los ensayos incluidos. También es digno de mención que cuando el metaanálisis se basa en pocos estudios (dos o tres), la

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo	Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

heterogeneidad es difícil de estimar y los métodos de metaanálisis de efectos aleatorios estándar se suelen realizar incluso si los resultados obtenidos pueden verse influenciados por el pequeña número de estudios (amplios intervalos de confianza agrupados). Sin embargo, no está claro si, o en qué medida, el comportamiento de muestras pequeñas podría mejorarse con sistemas de modelado más sofisticados.

En conclusión, las combinaciones de inhibidores de CDK4/6 más TE son sustancialmente eficaces para mejorar la SG en CMM RH(+)/HER2 (-) como tratamiento de primera/segunda línea, en pacientes jóvenes/adultos (<65 años) así como en pacientes mayores, independientemente de afectación visceral, sensibilidad endocrina y estado menopáusico. Las combinaciones basadas en ribociclib podrían ser preferidas para el entorno premenopáusico, ya que la mayor contribución en el resultado del análisis de subgrupos positivo general provino del ensayo MONNALEESA 7 basado en ribociclib, que reclutó específicamente a pacientes pre/perimenopáusicas (un total de 672), mientras que los otros estudios incluidos solo contribuyeron con subgrupos relativamente pequeños del total de pacientes incluidos (108 y 114 para PALOMA 3 y MONARCH 3, respectivamente). Por otro lado, las combinaciones basadas en abemaciclib podrían ser preferidas para tumores endocrinos resistentes, siendo el único inhibidor de CDK4/6 que proporciona claramente un efecto estadísticamente significativo en este subconjunto. Sin embargo, hay que considerar que esto es solo especulativo, porque no hay datos publicados actualmente que apoyen la superioridad de una de las tres moléculas, ni el mismo inhibidor de CDK4 / 6 con diferente compañero de TE (IA, fulvestrant o tamoxifeno). Además, el grado de beneficio mostrado en los ensayos fundamentales para las poblaciones ITT es bastante similar. La TE estándar sin inhibidores de CDK4 / 6 podría seguir siendo una opción para la enfermedad solo ósea y muy limitada, dado un beneficio de SG más incierto.

Guo, et.al.,²⁷ realizaron un metaanálisis en red (NMA) cuyas limitaciones son, que dada la falta de resultados de SG, el análisis no calculó el HR de SG. Algunas publicaciones de ensayos indicaron que los datos de SG eran inmaduros en el momento del análisis debido al tiempo de seguimiento insuficiente. Por ejemplo, el ensayo PALOMA-2 y el ensayo MONNALEESA-2 no presentaron resultados de SG, y el ensayo MONARCH-3 solo proporcionó el HR de SG sin valores de p. La SLP puede proporcionar alguna evidencia para la práctica clínica, sin embargo, sin los resultados de SG, la evidencia puede no ser lo suficientemente poderosa para respaldar la toma de decisiones entre el uso de un inhibidor de CDK4/6 con un IA o el tratamiento con fulvestrant. Por otro lado, no se realizó un análisis de subgrupos debido a la falta de datos adicionales, como metástasis pulmonares, etc. Como resultado, esta falta de información influirá en la toma de decisiones clínicas. La SLP y TTP (tiempo transcurrido hasta la progresión) son dos medidas de resultado diferentes que se incluyeron en este estudio. TTP se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor. TTP no incluye muertes, mientras que SLP sí, lo que lleva a resultados diferentes. Finalmente, hay muchos ensayos clínicos en curso que proporcionarán datos adicionales en este campo.

En conclusión, este NMA demuestra que los inhibidores de CDK4/6 pueden representar un tratamiento de primera línea efectivo en comparación con fulvestrant (500 mg) para el cáncer de mama avanzado RH(+), sin embargo, se necesitan estudios clínicos adicionales para proporcionar más evidencia.

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo		Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

6.4.- ESTUDIOS CLÍNICOS RELEVANTES

Se encontró 10 ensayos clínicos aleatorizados que responden a las preguntas PICO de esta ETS, y que se presentan a continuación:

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DEL ESTUDIO	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. (Finn RS,et.al. - 2016) 28	Tipo de estudio: ECA Fase 3. Objetivo: SLP - SG/TRO/TBC/ los resultados informados por el paciente, efectos farmacocinéticos y seguridad. Metodología: Mujeres postmenopáusicas RH(+)/HER2(-) con CM metastásico, randomización 2:1, recibieron Palbociclib + Letrozol vs Letrozol. Resultados: SLP fue 24.8 vs.14.5 meses, a favor del brazo de palbociclib, con un HR 0.58. El EA $\geq$ grado 3, más frecuente fue neutropenia. Discontinuación de tratamiento: Palbociclib 9.7% (43 pacientes) vs 5.9% (13 pacientes) en el grupo placebo. Conclusión: Eficacia de Palbociclib + Letrozol en SLP pero existe tasa de mielosupresión alta.	Calidad Alta: Bajo riesgo de sesgo
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. (Rugo, H.S. et al. - 2019) ²⁹	Tipo de estudio: ECA Fase 3. Objetivo: SLP Metodología: Mujeres postmenopáusicas RH(+)/ her2 (-) CM metastásico, randomización 2:1, recibieron Palbociclib + Letrozol vs Letrozol. Resultados: SLP fue 27.6 vs.14.5 meses, a favor del brazo de palbociclib, con un HR 0.563. Todos los subgrupos se beneficiaron. Los datos de seguridad fueron consistentes al perfil ya	Calidad Alta: Bajo riesgo de sesgo

²⁸ Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 17;375(20):1925–36.

²⁹ Rugo, H.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. 174(3): p. 719-729

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo		Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

	conocido. La calidad de vida de los pacientes se mantuvo. Conclusión: Con 15 meses más de seguimiento, la eficacia de Palbociclib + Letrozol en SLP se mantiene. No hay cambios en el perfil de toxicidad. La calidad de vida se mantiene.	
Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer (Hortobagyi et.al - 2016) ³⁰	Tipo de estudio: ECA Fase 3. Objetivo: Primario: SLP; secundarios: SG y seguridad. Metodología: ECA Fase 3, doble ciego, multicéntrico. 668 pacientes. 1:1. Ribociclib 600mg + letrozol 2.5mg QD x 3 semanas cada 28 días vs Placebo + letrozol. Resultados: Seguimiento 15.3 meses: SLP > 18 meses: No alcanzada vs 14.7 meses; HR 0.56 (IC 95%, 0.43 – 0.72). SG: Data inmadura. Efecto adverso más frecuente: Neutropenia. EA serios: 21.3% vs 11.8% para intervención vs control, respectivamente. Conclusión: Ribociclib muestra eficacia en SLP a pesar de alta mielotoxicidad.	Calidad Alta: Bajo riesgo de sesgo
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. (Hortobagyi et.al -	Tipo de estudio: ECA Fase 3. Objetivo: Actualizar data sobre SLP y mostrar resultados según biomarcadores. Metodología: ECA Fase 3, doble ciego, multicéntrico. 668 pacientes. 1:1. Ribociclib 600mg + letrozol 2.5mg QD x 3 semanas cada 28 días vs Placebo + letrozol. Resultados: Seguimiento 26.4 meses: 25.3 vs 16 meses; HR 0.568 (IC 95%, 0.457 – 0.704). Biomarcadores: PIK3/TP53/RB/KI67/expresión proteína p16/CDKN2A/CCND1/ESR1 mRNA:	Calidad Alta: Bajo riesgo de sesgo

³⁰ Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Blackwell KL, André F, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, Petrakova K, Hart LL, Villanueva C, Chan A, Jakobsen E, Nusch A, Burdaeva O, Grischke EM, Alba E, Wist E, Marschner N, Favret AM, Yardley D, Bachelot T, Tseng LM, Blau S, Xuan F, Souami F, Miller M, Germa C, Hirawat S, O'Shaughnessy J. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 3;375(18):1738-1748. doi: 10.1056/NEJMoa1609709. Epub 2016 Oct 7. Erratum in: N Engl J Med. 2018 Dec 27;379(26):2582. PMID: 27717303.

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo		Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

2018) ³¹	Todos beneficiados. SG: Data inmadura. Neutropenia fue el EA más frecuente. Los EA serios: 25.4% - 15.5%, para brazo de intervención y control, respectivamente. Conclusión: Refuerza eficacia de Ribociclib en 1°L con perfil de toxicidad manejable.	
Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. (Tripathy D, et.al. - 2018)³²	Tipo de estudio: ECA Fase 3, doble ciego, multicéntrico. Objetivo: SLP, SG y seguridad. Metodología: 672 pacientes peri o premenopáusicas: 335 a intervención y 337 a control. Intervención: Ribociclib 600mg + Tamoxifeno (20 mg QD) o letrozol (2.5 mg QD) o anastrozol (1 mg QD) + Goserelina 3.6mg vs Placebo + tamoxifeno o letrozol o anastrozol + goserelina. Resultados: SLP: 23.8 meses vs 13 meses; HR 0.55 (IC 95%, 0.44 – 0.69; p < 0.001); SG: Data inmadura. El evento adverso más frecuente fue neutropenia. El deterioro de la calidad vida no se encontró en el grupo de la intervención y fue 21.2 meses para placebo (HR: 0.7, IC 95%: 0.53 – 0.92; p=0.004). EA serios: 18% - 12%, para intervención vs control. Conclusión: Eficacia en SLP + perfil de toxicidad manejable en mujeres premenopáusicas.	Calidad Alta: Bajo riesgo de sesgo
Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer	Tipo de estudio: ECA Fase 3, doble ciego, multicéntrico. Objetivo: SG.	Calidad Alta: Bajo riesgo de sesgo

³¹ Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Petrakova K, Blackwell KL, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, Mondal S, Su F, Miller M, Elmeliég M, Germa C, O'Shaughnessy J. 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. Ann Oncol. 2018 Jul 1;29(7):1541-1547. doi: 10.1093/annonc/mdy155. Erratum in: Ann Oncol. 2019 Nov 1;30(11):1842. Erratum in: Ann Oncol. 2019 Nov;30(11):1842. PMID: 29718092.

³² Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, Hurvitz SA, Chow L, Sohn J, Lee KS, Campos-Gomez S, Villanueva Vazquez R, Jung KH, Babu KG, Wheatley-Price P, De Laurentis M, Im YH, Kuemmel S, El-Saghir N, Liu MC, Carlson G, Hughes G, Diaz-Padilla I, Germa C, Hirawat S, Lu YS. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Jul;19(7):904-915. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4. Epub 2018 May 24. PMID: 29804902.

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo		Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

(Im SA, et.al. - 2019) ³³	Metodología: 672 pacientes peri o premenopáusicas: 335 a intervención y 337 a control. Intervención: Ribociclib 600mg + Tamoxifeno (20 mg QD) o letrozol (2.5 mg QD) o anastrozol (1 mg QD) + Goserelina 3.6mg vs Placebo + tamoxifeno o letrozol o anastrozol + goserelina. Resultados: SG a los 42 meses: 70.2% - 46%; HR 0.71 (IC 95%: 0.54 – 0.95; P= 0.00973). Conclusión: Eficacia en mejorar la SG.	
Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. (Slamon DJ, et.al. - 2018)³⁴	Tipo de estudio: ECA Fase 3, doble ciego, randomizado 2:1. Objetivo: SLP, SG, TRO y seguridad. Metodología: 726 mujeres postmenopáusicas: 428 a intervención y 242 a control. Estratificación: Sin terapia previa: 367 ptes - Hasta una línea endocrina previa: 345 ptes. Intervención: Ribociclib 600mg QD x 3 semanas + fulvestrant 500mg cada 28 días vs Placebo + fulvestrant. Resultados: SLP: 20.5 meses vs 12.8 meses; HR: 0.593 (IC 95%, 0.480 – 0.732; p < 0.001). Análisis de pacientes en 1°L: HR: 0.577; IC 95%: 0.415 – 0.802). TRO en general: 40.9% - 28.7%. SG: No calculada. No diferencias de resultados en subgrupos. EA más frecuente: Neutropenia. Discontinuación: 0.6% vs 0%. EA serios: 28.6% - 16.6%. Conclusión: Combinación Ribo + Fulvestrant en 1° y 2°L en CMA – RH(+)/HER2(-), es efectivo en mejorar la SLP.	Calidad Alta: Bajo riesgo de sesgo
Overall Survival with Ribociclib plus	Tipo de estudio: ECA Fase 3, doble ciego, randomizado 2:1.	Calidad Alta: Bajo riesgo de

³³ 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 I, 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. PMID: 31166679.

³⁴ Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentis M, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV, Esteva FJ, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Pivot X, Vidam G, Wang Y, Rodriguez Lorenc 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. PMID: 29860922.

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo		Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. (Slamon DJ, et.al. - 2019)³⁵	Objetivo: SG. Metodología: Los pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 2: 1 para recibir ribociclib o placebo además de fulvestrant como tratamiento de primera o segunda línea. La SG se evaluó mediante una prueba de rangos logarítmicos estratificada y se resumió con el uso de métodos de Kaplan-Meier. Resultados: Este análisis se basó en 275 muertes: 167 de 484 pacientes (34.5%) que recibieron ribociclib y 108 de 242 (44.6%) que recibieron placebo. Ribociclib más fulvestrant mostró un beneficio de SG significativo sobre el brazo control. La SG estimada a los 42 meses fue 57.8% (IC del 95%: 52.0 a 63.2) en el grupo de ribociclib y 45.9% (IC del 95%: 36.9 a 54.5) en el grupo de placebo, para una diferencia del 28% en el riesgo relativo de muerte (HR: 0.72; IC del 95%: 0.57 a 0.92; P = 0.00455). El beneficio fue constante en la mayoría de los subgrupos. En una actualización descriptiva, la mediana de SLP entre los pacientes que recibieron tratamiento de primera línea fue de 33.6 meses (IC del 95%: 27.1 a 41.3) en el grupo de ribociclib y de 19.2 meses (IC del 95%: 14.9 a 23.6) en el grupo de placebo. No se observaron nuevas señales de seguridad. Conclusión: Ribociclib más fulvestrant mostró un beneficio de SG significativo sobre el placebo más fulvestrant en pacientes con cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo y HER2 negativo.	sesgo
MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. (Goetz MP,et.al. -	Tipo de estudio: ECA fase III, doble ciego y aleatorizado. Objetivo: Primario: SLP; secundarios: TRO, TBC, SG y seguridad. Metodología: Enrolamiento de 493 mujeres posmenopáusicas con CM avanzado RH	Calidad Alta: Bajo riesgo de sesgo

³⁵ Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV, Esteva FJ, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Pivot X, Sondhi M, Wang Y, Chakravarty A, Rodríguez-Lorenc K, Taran T, Jerusalem G. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2020 Feb 6;382(6):514-524. doi: 10.1056/NEJMoa1911149. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31826360.

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo		Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

2017) ³⁶	(+)/HER2 (-) que no habían recibido tratamiento sistémico previo. Intervención: Abemaciclib o placebo (150 mg dos veces al día en régimen continuo) más 1 mg de anastrozol o 2,5 mg de letrozol, al día. Se realizó un análisis intermedio planificado después de 189 eventos. Resultados: SLP: No alcanzado vs 14.7 meses; HR 0.54 (IC 95%, 0.41 – 0.72; p < 0.00021). TRO: 48.2% - 34.5%. TBC: 78% - 71.5%. SG: No alcanzado. No diferencias en subgrupos. El EA más frecuente fue la diarrea. EA serios: 27.5% - 14.9% Conclusión: Abemaciclib asociado a IA fue efectivo como terapia inicial, mejorando la SLP y TRO vs placebo en postmenopáusicas y cuenta con un perfil de seguridad tolerable.	
MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. (Johnston S, et.al. - 2018)³⁷	Tipo de estudio: ECA Fase 3, doble ciego, randomizado 2:1. Objetivo: Primario: SLP; secundarios: TRO, TBC, SG y seguridad. Metodología: Enrolamiento de 493 mujeres posmenopáusicas con CM avanzado RH (+)/HER2 (-) que no habían recibido tratamiento sistémico previo. Intervención: Abemaciclib o placebo (150 mg dos veces al día en régimen continuo) más 1 mg de anastrozol o 2.5 mg de letrozol, al día. Resultados: SLP: 28.18 vs 14.7 meses; HR 0.54 (IC 95%, 0.418 – 0.698; p = 0.000002). TRO: 61% - 45.5%. EA más frecuente: Diarrea. Conclusión: Confirma los resultados sobre eficacia y tolerancia aceptable para abemaciclib en este escenario clínico.	Calidad Alta: Bajo riesgo de sesgo

³⁶ Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, Park IH, Trédan O, Chen SC, Manso L, Freedman OC, Garnica Jaliffe G, Forrester T, Frenzel M, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Di Leo A. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol. 2017 Nov 10;35(32):3638-3646. doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155. Epub 2017 Oct 2. PMID: 28968163.

³⁷ Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, Frenzel M, Hardebeck MC, Cox J, Barriga S, Toi M, Iwata H, Goetz MP. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2019 Jan 17;5:5. doi: 10.1038/s41523-018-0097-z. PMID: 30675515; PMCID: PMC6336880.

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo	Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

a. Análisis de la evidencia

Palbociclib + IA vs IA, como terapia de 1° línea en pacientes posmenopáusicas:

Finn y colaboradores,²⁸ realizaron el estudio clínico PALOMA 2. Con el antecedente de un Fase 2 (PALOMA 1) en el cual, la combinación de Palbociclib y Letrozol en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos, había demostrado mejorar la SLP versus letrozol monoterapia, se desarrolla este estudio fase 3, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego que compara la seguridad y eficacia de palbociclib con letrozol (n= 444) frente a placebo con letrozol (n= 222), en pacientes posmenopáusicas que incluyó a 666 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico RH(+)/HER2(-).

El objetivo primario fue la SLP evaluada por el grupo de investigadores. Para este objetivo primario, existieron 194 eventos en el brazo de intervención (43.7% de 444 pacientes) y 137 en el grupo de control (61.7% de 222 pacientes). Los resultados primarios de eficacia (con data de corte en Febrero 2016) demostró una mejora clínicamente relevante y estadísticamente significativa para el grupo de la intervención, obteniéndose una mediana de SLP de 24.8 meses vs 14.5 meses de la rama control y un estimado de HR de 0.58 (95% IC, 0.46-0.72, $p < 0.001$) a favor de palbociclib para la población ITT (intended to treat). La mejora clínicamente relevante en SLP fue de 10.3 meses a favor de la intervención. Los resultados sobre la TRO, fue a favor de la intervención: 42% vs 35% en el grupo de control. Entre las toxicidades reportadas, la neutropenia fue mayor con la combinación (79.5% vs. 6.3%), así como la fatiga, náuseas y alopecia.

Este estudio cuenta con una validez interna, ya que describen bien la pregunta PICO para la intervención, así mismo el análisis que emplearon fue por intención a tratar, también hubo cegamiento y las características basales fueron equiparables en ambos grupos de estudio. Los tratamientos a parte de la intervención, fue similar para ambos grupos. El resultado primario que nos muestran es SLP, lo ideal es que hubiera datos de SG pero aún la data se encontraba inmadura. Sin embargo, los resultados presentados sobre la eficacia de la intervención presentan, según nuestros cálculos, un Riesgo relativo (RR) para progresión de enfermedad y/o muerte de 0.706, reducción de riesgo (RRR) de 29.33%, reducción absoluta de riesgo (RAR) de 18.1%, número necesario a tratar (NNT) de 6 y número necesario para dañar (NND) de 15. Con estos datos el beneficio neto de esta intervención es 0.4, lo cual demuestra que Palbociclib es más beneficiosa que perjudicial.

Sobre la validez externa del estudio, los pacientes que manejamos en el instituto cumplen con el perfil de la población enrolada y según nuestro análisis, sería beneficiosa su aplicación.

Rugo y colaboradores publicaron en el 2019,²⁹ una actualización (no pre-especificada) del análisis con data de corte en Mayo del 2017. Se alcanzó un seguimiento de 37.6 meses en el grupo de Palbociclib + Letrozol y 37.3 meses en el Placebo más Letrozol, alcanzándose una SLP media de 27.6 meses (IC del 95%: 22.4 - 30.3) vs 14.5 meses (IC del 95%: 12.3-17.1) a favor de la intervención con Palbociclib, con un HR de 0.563 (IC del 95%: 0.461-0.687, $p < 0.0001$). La evaluación por el comité independiente (BICR) mostró una SLP en el grupo de Palbociclib + Letrozol de 35.7 meses vs 19.5 en el grupo de Placebo + Letrozol, generando una diferencia de SLP de 16.2 meses con un

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo	Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

HR de 0.611 (IC del 95%: 0.485 – 0.769, $p < 0.0001$).

Finalmente, al corte del 2017 el análisis de subgrupos demostró que Palbociclib + Letrozol mejora la SLP comparado con Placebo + Letrozol en todos los subgrupos. Sobre la seguridad del medicamento, el tratamiento de Palbociclib + Letrozol fue bien tolerado, sin la presentación de eventos adversos no esperados. La neutropenia, como evento adverso más frecuente no llegó a Grado 5 (máximo grado de severidad) y solo un 10% presentó neutropenia grado 4, sin llegar a ser una neutropenia febril.

Esta actualización permite calcular un RR para progresión de enfermedad y/o muerte de 0.71, RRR de 28.88%, RAR de 19.9%, NNT de 6 y NND de 13. Con estos datos el beneficio neto de esta intervención es 0.461, lo cual demuestra que Palbociclib continúa siendo más beneficiosa que perjudicial.

Ribociclib + IA vs IA, como terapia de 1° línea en pacientes posmenopáusicas:

Hortobagyi, et.al.,³⁰ publicaron los resultados del MONALEESA 2. En este ensayo de fase 3 aleatorizado, controlado con placebo, evaluaron la eficacia y seguridad del inhibidor selectivo de CDK4/6: Ribociclib, combinado con letrozol para el tratamiento de primera línea en 668 mujeres posmenopáusicas con CM recidivante o metastásico RH (+)/HER2 (-) que no habían recibido terapia sistémica previa para enfermedad avanzada. Se asignaron aleatoriamente a los pacientes para recibir ribociclib (600 mg por día en un programa de 3 semanas con 1 semana de descanso) más letrozol (2.5 mg por día) o placebo más letrozol. El resultado principal fue SLP evaluada por el investigador. Los resultados secundarios incluyeron la SG, TRO y la seguridad. El 29 de enero de 2016 se realizó un análisis intermedio planificado de antemano, después de que 243 pacientes presentaran progresión de la enfermedad o murieran.

El ensayo alcanzó su objetivo principal: no se alcanzó la mediana de duración de la SLP en el grupo de ribociclib (IC del 95%: 19.3 a no alcanzado) versus 14.7 meses (IC del 95%: 13.0 a 16.5) en el grupo de placebo (HR: 0.56; IC del 95%: 0.43 a 0.72; $p = 3.29 \times 10^{-6}$). La mediana de duración del seguimiento fue de 15.3 meses. Después de 18 meses, la tasa de SLP fue del 63.0% (IC del 95%: 54.6 a 70.3) en el grupo de ribociclib y del 42.2% (IC del 95%: 34.8 a 49.5) en el grupo de placebo. En pacientes con enfermedad mensurable al inicio del estudio, la TRO fue 52.7% y 37.1%, respectivamente ($P < 0.001$). Los eventos adversos comunes de grado 3 o 4 que se notificaron en más del 10% de los pacientes en cualquier grupo fueron neutropenia (59.3% en el grupo de ribociclib frente a 0.9% en el grupo de placebo) y leucopenia (21.0% frente a 0.6%); las tasas de interrupción debido a eventos adversos fueron 7.5% y 2.1%, respectivamente.

Los autores concluyen que en las pacientes que recibieron tratamiento sistémico inicial para el cáncer de mama avanzado HR positivo y HER2 negativo, la duración de la SLP fue significativamente más prolongada entre las que recibieron ribociclib más letrozol que entre las que recibieron placebo más letrozol, con una tasa más alta de mielosupresión en el grupo de ribociclib.

Este estudio cuenta con una validez interna, ya que describen bien la pregunta PICO, el análisis que emplearon fue por intención a tratar, es un estudio con cegamiento y las características basales fueron equiparables en ambos grupos de estudio. Los tratamientos a parte de la intervención, fue similar para ambos grupos. El resultado

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo	Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

primario es SLP, lo cual es una debilidad del ensayo. Sobre la validez externa del estudio, los pacientes que manejamos en el instituto cumplen con el perfil de la población enrolada y según nuestro análisis, sería beneficiosa su aplicación.

En una actualización de datos del MONALEESA - 2, se publicó en el 2018.³¹ El objetivo fue mostrar los datos a mayor seguimiento sobre SLP y ver si existían diferencias entre subgrupos. La mediana de seguimiento fue de 26.4 meses. La mediana de SLP fue 25.3 meses (IC del 95%: 23 - 30.3) para la intervención y 16 meses para el brazo control (IC del 95%: 13.4 - 18.2). El beneficio del tratamiento fue mantenido indistintamente a los biomarcadores: PIK3, TP53, RB, KI67, expresión proteína p16, CDKN2A, CCND1 y los niveles de mRNA del ESR1. Los datos de SG aún se presentaban inmaduros con 116 muertes observadas, 50 en el brazo de intervención y 66 en el grupo control (HR: 0.746; IC del 95%: 0.517 - 1.078). La TRO fue 42.5% vs 28.7% para todos los pacientes tratados con la intervención vs control, respectivamente, y 54.5% vs 38.8%, respectivamente para pacientes con enfermedad medible. Los resultados de seguridad, después de 11 meses de seguimiento adicional, fueron comparables con lo previamente reportado, no hubo nuevas toxicidades reportadas, y no hay evidencia de toxicidad acumulada. Esta data permite concluir a los autores, que la eficacia de los resultados está mejorada y existe una tolerabilidad manejable de los EA, observada previamente. Este informe brinda información sobre la calidad de vida de los pacientes, el cual se mantuvo para ambos grupos.

Con esta actualización se permite calcular un RR para progresión de enfermedad y/o muerte de 0.672, RRR de 32.8%, RAR de 20%, NNT de 5 y NND de 11. Con estos datos el beneficio neto de esta intervención es 0.454, lo cual demuestra que Ribociclib continúa siendo más beneficiosa que perjudicial.

Ribociclib + TE vs TE, como terapia de 1° línea en pacientes premenopáusicas:

Tripathy D, et.al., en el 2018 publicaron los resultados del estudio MONALEESA - 7.³² El brazo de intervención con Ribociclib obtuvo una SLP de 23.8 meses versus 13 meses en el brazo control, obteniendo un HR de 0.55 (IC 95%, 0.44 – 0.69; $p < 0.001$). Los datos de la SG se encontraban aún inmaduros. El evento adverso más frecuente fue la neutropenia. El deterioro de la calidad vida no se encontró en el grupo de la intervención y fue 21.2 meses para el control (HR: 0.7, IC 95%: 0.53 – 0.92; $p=0.004$). Los EA serios fueron de 18% y 12%, para el grupo de intervención vs control, respectivamente.

Este estudio tuvo la particularidad de ser un estudio enfocado en pacientes exclusivamente peri o premenopáusicas. La validez interna fue la adecuada porque la pregunta PICO estuvo bien definida, hubo randomización, cegamiento y el análisis de los resultados fue por intención a tratar, y al igual que en los estudios anteriores, ambos brazos de tratamientos recibieron el mismo trato sobre intervenciones adicionales. Así mismo, las características basales fueron equiparables en ambos grupos. Los resultados fueron evaluados por el HR el cual fue estadísticamente significativo para los resultados primarios y secundarios. La validez externa es positiva ya que los pacientes que atendemos en INEN son muy similares a los pacientes incluidos en el ensayo.

Una observación sobre este estudio es que cuando analizaron la calidad de vida, hubo una mejoría del dolor en el grupo de intervención. Así mismo, no hubo diferencia en los resultados por el tipo de terapia asociada que se empleaba (tamoxifeno, anastrozol o letrozol). Dentro de los efectos adversos, la mayoría (excluyendo la neutropenia) fueron

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo	Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

de grado 1 ó 2, y hubo una baja proporción de pacientes (4%) que interrumpieron el tratamiento del estudio debido a estos. La neutropenia fue el evento adverso de grado 3 o 4 más frecuente que ocurrió en el grupo de ribociclib, en consonancia con los efectos de clase conocidos de los inhibidores de las CDK 4 y 6. Una mayor proporción de pacientes en el grupo de ribociclib tuvo una prolongación en el intervalo QTcF que en el grupo de placebo, pero estos eventos no se asociaron con síntomas clínicos o arritmias. Debido a esto, se recomienda la monitorización de ECG y electrolitos para pacientes que reciben ribociclib. Se observó una mayor incidencia de alteración de QTcF en los pacientes que recibieron tamoxifeno en comparación con los que recibieron un IA. Esta prolongación del intervalo QTcF con el tratamiento con tamoxifeno fue inesperada con la dosis de 20 mg utilizada en este estudio. El perfil de seguridad general del grupo de ribociclib fue similar al observado en el ensayo MONALEESA-2.

Algunas limitaciones del estudio son que los datos maduros de sobrevida global aún estaban pendientes. La supresión de la función ovárica concomitante con goserelina se prescribió en ambos grupos de tratamiento y, por lo tanto, no hay datos disponibles sobre los inhibidores de la actividad de las CDK 4 y 6 en la población premenopáusica en ausencia de supresión de la función ovárica.

Im SA, et.al., en el 2019 publicaron los resultados del análisis interino del outcome sobrevida global del ensayo MONALEESA - 7.³³ Este resultado fue estadísticamente significativo. Hubo 83 muertes entre 335 pacientes (24.8%) en el grupo de ribociclib y 109 muertes entre 337 pacientes (32.3%) en el grupo de placebo. La adición de ribociclib a la terapia endocrina resultó en una SG significativamente más larga que la terapia endocrina sola. La SG estimada a los 42 meses fue del 70.2% (IC del 95%: 63.5 a 76.) en el grupo de ribociclib y del 46.0% (IC del 95%: 32.0 a 58.9) en el grupo de placebo (HR: 0.71; IC del 95%, 0.54 a 0.95; p = 0.00973 mediante la prueba de rango logarítmico). El beneficio de sobrevida observado en el subgrupo de 495 pacientes que recibieron un inhibidor de la aromataasa fue consistente con el de la población general por intención de tratar (HR: 0.70; IC del 95%: 0.50 a 0.98). El porcentaje de pacientes que recibieron terapia antineoplásica posterior se equilibró entre los grupos (68.9% en el grupo de ribociclib y 73.2% en el grupo de placebo). El tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad durante la recepción de la terapia de segunda línea o hasta la muerte también fue más prolongado en el grupo de ribociclib que en el grupo de placebo (HR de 0.69; IC del 95%: 0.55 a 0.87).

Estos resultados de SG son consistentes con los de SLP, que se informaron anteriormente. Debido a que la SG y los resultados posteriores a la progresión son factores clave en la toma de decisiones clínicas, los resultados de agregar tratamientos biológicos a las terapias endocrinas en las primeras líneas de terapia son muy relevantes en esta población de pacientes. Después de una mediana de 2 años de exposición al tratamiento en el grupo de ribociclib, no se observaron nuevas toxicidades.

La mejora en la SG con ribociclib que se observó en este análisis intermedio planificado en el ensayo MONALEESA-7 fue significativa, aunque el 18.6% de los pacientes que interrumpieron el régimen del ensayo en el grupo de placebo recibieron inhibidores de CDK4 / 6 como terapia posterior. La SLP significativamente más larga en el grupo de ribociclib que en el grupo de placebo en el informe anterior del ensayo MONALEESA-7 y el riesgo de muerte aproximadamente un 29% menor en el grupo de ribociclib en este informe, muestran que existe un beneficio clínico sustancial de ribociclib más terapia

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo	Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

endocrina en comparación con la terapia endocrina sola.

Ribociclib + Fulvestrant vs Fulvestrant, como terapia de 1° y 2° línea en pacientes posmenopáusicas:

Slamon DJ, et.al.,³⁴ en 2018 publican los resultados preliminares de MONALEESA - 3. Este estudio fue diseñado para un contexto de tratamiento de primera y segunda línea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado RH (+)/HER2 (-), donde la intervención fue asociar ribociclib a fulvestrant. El riesgo de sesgos fue mínimo ya que el estudio fue randomizado y doble ciego. Los resultados presentados fueron analizados por intención a tratar y se presentaron con HR los cuales fueron estadísticamente significativos. Los resultados de este estudio se pueden extrapolar a nuestra población, por lo cual cuenta con validez externa. Además, los resultados sobre los EA reportados, son los ya conocidos y manejados con relativa seguridad.

Este estudio fue el primer estudio que evaluó una combinación basada en un inhibidor de CDK4 / 6 con fulvestrant en pacientes que no han recibido tratamiento previo en el entorno avanzado (es decir, pacientes con enfermedad de novo y aquellos que experimentaron una recaída > 12 meses desde finalización de la terapia endocrina (neo) adyuvante sin tratamiento para la enfermedad avanzada). La mediana de SLP para este subgrupo no se alcanzó para los pacientes que recibieron ribociclib más fulvestrant y fue de 18.3 meses para los del grupo de fulvestrant más placebo, lo que corresponde a una reducción del 42% en el riesgo de progresión. Ribociclib más letrozol también demostró mejores resultados en pacientes que no habían recibido tratamiento previo en el entorno avanzado, con un cociente de riesgo de SLP de 0,568, en comparación con letrozol como agente único. Estos datos proporcionan una confirmación adicional del uso de combinaciones de ribociclib y terapia endocrina, incluido fulvestrant, como tratamiento eficaz de primera línea para mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado HR positivo / HER2 negativo. Los pacientes que habían recibido hasta una línea de terapia endocrina previa para la enfermedad avanzada también se beneficiaron de la combinación de ribociclib más fulvestrant versus fulvestrant, con una mediana de SLP de 14.6 frente a 9.1 meses, respectivamente, y una reducción del 43% en el riesgo de progresión. Los resultados de SG de MONALEESA-3 no estaban maduros en el momento de la publicación.

El perfil de seguridad de ribociclib más fulvestrant fue consistente con el observado en otros estudios de ribociclib. La mayoría de los EA observados en el brazo de ribociclib más fulvestrant fueron de gravedad leve o moderada, sin que se observaran nuevas señales de seguridad. Aunque la neutropenia fue el EA de todos los grados y de grado 3 o 4 más común, los eventos generalmente no fueron complicados. Las interrupciones del tratamiento relacionadas con EA fueron raras, lo que respalda aún más el perfil de seguridad manejable de las combinaciones basadas en ribociclib. La incidencia de prolongación del QTcF observada con ribociclib más fulvestrant fue similar a la informada previamente con ribociclib, y no hubo incidencias de torsades de pointes. La frecuencia de transaminasas elevadas fue mayor en el grupo de ribociclib más fulvestrant que en el grupo de placebo más fulvestrant. Sin embargo, la incidencia global de eventos fue comparable a la observada en otros estudios de ribociclib. Hubo dos pacientes en el brazo de ribociclib más fulvestrant con casos de ley de Hy (riesgo de sufrir una falla hepática fulminante en caso de hepatotoxicidad inducida por fármacos), y en ambos pacientes, las enzimas hepáticas volvieron a la normalidad después de la interrupción del ribociclib. También se ha observado un aumento de las enzimas

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo	Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

hepáticas en pacientes que reciben monoterapia con fulvestrant.

Múltiples estudios han evaluado regímenes de inhibidores de CDK4 / 6 en cáncer de mama avanzado HR positivo / HER2 negativo, y los datos de MONALEESA-3 proporcionan una confirmación adicional de la eficacia y seguridad de ribociclib en esta población de pacientes. Por lo tanto, este estudio demuestra una SLP significativamente mejor con ribociclib más fulvestrant, con un beneficio del tratamiento observado independientemente de la terapia endocrina previa para la enfermedad avanzada.

Slamon DJ, et.al.,³⁵ en la publicación del 2019 reportaron los resultados actualizados del MONALEESA - 3 referente a la SLP y datos maduros de SG. La intervención se asoció con un beneficio significativo con respecto a SG, con una diferencia relativa del 28% en el riesgo de muerte en comparación con el placebo. Estos resultados cruzaron los criterios de detención de Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) pre especificados en este segundo análisis intermedio y, por lo tanto, se consideran definitivos según el protocolo. En el momento de este análisis, el 25% de los pacientes del grupo de ribociclib y el 13.2% del grupo placebo todavía estaban recibiendo tratamiento. La curva de Kaplan-Meier para la SG mostró una separación entre los dos grupos a partir de aproximadamente 6 meses y la separación se amplió con el tiempo. Este beneficio fue generalmente constante en todos los subgrupos de pacientes, incluidos los que recibieron tratamiento de primera línea y los que recibieron tratamiento de segunda línea o que tuvieron una recaída temprana después de la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante. Además, el seguimiento más prolongado de este análisis no reveló nuevas señales de seguridad. Anteriormente, la mediana de SLP más larga para el tratamiento de primera línea con inhibidores de CDK4 / 6 más terapia endocrina en pacientes posmenopáusicas había sido de 28 meses. En la actualización descriptiva de la SLP realizada durante este período, el análisis de la mediana de SLP entre los pacientes que recibieron tratamiento de primera línea fue de 33.6 meses (IC del 95%: 27.1 a 41.3) en el grupo de ribociclib. Este hallazgo, junto con los datos sobre la SG, puede respaldar la consideración de ribociclib más fulvestrant como terapia inicial en pacientes con enfermedad avanzada.

La mayoría de los pacientes recibieron una terapia posterior después de la interrupción del tratamiento del ensayo, un hallazgo consistente con los de otros ensayos que investigan un inhibidor de CDK4 / 6. Tanto el tiempo transcurrido hasta la quimioterapia posterior como la SLP 2, fueron más prolongados en el grupo de ribociclib que en el grupo de placebo, a pesar de que el porcentaje de pacientes con uso posterior del inhibidor de CDK4 / 6 fue mayor en el grupo de placebo (25.4%) que en el grupo de ribociclib (11.0%).

Abemaciclib más IA vs IA, como terapia de 1° línea en pacientes posmenopáusicas:

Goetz MP,et.al.,³⁶ publicaron los resultados de MONARCH - 3 en el 2017. Estos resultados provisionales demostraron mejoras significativas en la SLP y TRO al combinar abemaciclib con un IA no esteroideo como terapia inicial para pacientes con cáncer de mama avanzado HR positivo, HER2 negativo. Estos resultados de eficacia en la población por intención de tratar fueron consistentes con otros estudios de combinación de primera línea informados de IA e inhibidores de CDK 4/6 ya comentados en esta ETS.

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo	Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

Los análisis de subgrupos exploratorios de este estudio indican que algunas subpoblaciones (intervalo prolongado sin tratamiento, enfermedad sólo ósea, sin metástasis hepáticas) exhibieron un pronóstico comparativamente mejor con la monoterapia endocrina. Por el contrario, las subpoblaciones sin estas características mostraron una progresión temprana con la monoterapia endocrina y pueden obtener una mayor ventaja de la adición de abemaciclib.

El perfil de EA de abemaciclib muestra a diferencia de otros inhibidores de CDK 4/6, que el más común es diarrea de bajo grado. Este EA en el presente ECA, se manejó fácilmente en la mayoría de los casos con medicamentos antidiarreicos convencionales y ajustes de dosis. Los autores recomendaron la suspensión de abemaciclib hasta que la diarrea se resolviera al menos al grado 1. Se recomendó medicación antidiarreica (p. Ej., Loperamida) en la primera aparición de la diarrea. La diarrea recurrente o de alto grado requirió reducciones de dosis. Este tratamiento pareció ser eficaz, y la mayoría (83.8%) de los pacientes con diarrea inicial de grado 2 ó 3 no experimentaron un evento posterior de igual o mayor gravedad. La mayoría de los pacientes no experimentaron neutropenia grave. En este estudio, se observó una mayor incidencia de eventos tromboembólicos venosos en el brazo de abemaciclib. Sin embargo, la mayoría de los pacientes que experimentaron estos eventos no interrumpieron el uso de abemaciclib. También hubo una tasa más alta de transaminasas hepáticas elevadas en el brazo de abemaciclib, que generalmente se manejaron mediante la reducción de la dosis o la omisión de la dosis y se resolvieron con la interrupción del fármaco. Los aumentos de creatinina fueron más comunes en el grupo de abemaciclib.

Con los datos presentados, la UFETS realizó los siguientes cálculos: RR para progresión de enfermedad y/o muerte de 0.631, RRR de 36.8%, RAR de 19.1%, NNT de 6 y NND de 8. Con estos datos el beneficio neto de esta intervención es 0.75, lo cual demuestra que Abemaciclib es más beneficiosa que perjudicial.

Por lo tanto, abemaciclib dosificado en combinación con un IA no esteroideo mejoró significativamente la SLP y la TRO en comparación con un IA no esteroideo solo; por lo tanto, abemaciclib más un IA no esteroideo fue un tratamiento inicial eficaz con un perfil de seguridad tolerable para pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado RH(+)/HER2(-).

En la actualización de data del 2018, Johnston S, et.al.,³⁷ proporcionaron resultados de eficacia y seguridad consistentes con el análisis intermedio. Los datos finales de SLP confirmaron que abemaciclib dosificado en un horario continuo en combinación con un IA no esteroideo proporcionó aumentos estadísticamente significativos en la mediana de SLP y TRO como tratamiento inicial para mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado RH(+)/HER2(-). El beneficio de SLP se observó en todos los subgrupos pre especificados. Es importante destacar que las respuestas observadas en los pacientes que recibieron abemaciclib generalmente ocurrieron temprano, se mantuvieron a lo largo del tiempo y condujeron a una reducción sustancial del tumor. Esta actividad podría ser relevante para pacientes con una gran carga tumoral. La adición de abemaciclib a un IA no esteroideo aumentó significativamente la frecuencia, profundidad y duración de la respuesta tumoral.

El perfil de seguridad observado en el punto de corte final de la SLP fue en gran medida consistente con el análisis intermedio. Además, la mitad de las interrupciones se

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo	Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

produjeron sin antes haber tenido una reducción de la dosis. Es de destacar que la mayoría de los pacientes que tuvieron una reducción de la dosis debido a un evento adverso no interrumpieron el tratamiento. En el análisis exploratorio, no hubo una pérdida aparente de eficacia en los pacientes que tuvieron una reducción de la dosis debido a un evento adverso, lo que resalta la importancia de encontrar la dosis óptima para cada paciente que experimenta un evento adverso, de modo que las toxicidades puedan ser manejadas mientras se busca preservar la eficacia.

Como se informó en el análisis intermedio, tres pacientes experimentaron un TEV con un desenlace fatal, en uno de los cuales el diagnóstico se confirmó mediante una tomografía computarizada; este paciente, que se sometió a una cirugía dos meses antes de comenzar el tratamiento del estudio, tuvo una embolia pulmonar (EP) y trombosis venosa profunda (TVP). Un paciente con antecedentes de EP, hipertensión, diabetes y múltiples lesiones metastásicas experimentó insuficiencia respiratoria y la causa de muerte se informó como EP, insuficiencia respiratoria y cáncer de mama. Un tercer paciente que era fumador actual con antecedentes de hipertensión, taquicardia sinusal y enfermedad coronaria experimentó un tromboembolismo sin más información.

Así mismo, la diarrea fue por lo general de bajo grado, por lo general se presentó al principio del tratamiento y, en la mayoría de los casos, podría manejarse eficazmente con medicación antidiarreica y / o ajuste de la dosis si fuera necesario. No se observaron diferencias en la eficacia en los pacientes que experimentaron diarrea dentro de los primeros siete días de tratamiento en comparación con los que no lo hicieron.

En general, este análisis final pre planificado de SLP de MONARCH 3 confirmó que abemaciclib dosificado en un programa continuo en combinación con un IA no esteroideo mejoró significativamente la SLP y TRO en comparación con el placebo más un IA no esteroideo como terapia inicial para pacientes con cáncer de mama avanzado RH(+)/HER2(-). Los pacientes tratados con abemaciclib más un IA no esteroideo experimentaron una respuesta de mayor duración. El perfil de seguridad fue consistente con otros estudios de abemaciclib, lo que indica que la combinación fue generalmente tolerable y manejable. Por lo tanto, abemaciclib en combinación con un IA no esteroideo es una opción de tratamiento eficaz para los pacientes en este contexto de enfermedad.

6.5.- ESTUDIOS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA

Se encontraron 04 evaluaciones económicas, que se describen a continuación:

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DEL ESTUDIO	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Cost-Effectiveness of Ribociclib plus Letrozole Versus Palbociclib plus Letrozole and	Tipo de estudio: Evaluación económica: Análisis de costo efectividad y utilidad. Objetivo: Evaluar la costo efectividad de Ribo + Letrozol vs Palbo + Letro vs Letro en 1°L, desde	ALTA

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo		Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

Letrozole Monotherapy in the First-Line Treatment of Postmenopausal Women with HR+/HER2- Advanced or Metastatic Breast Cancer: A U.S. Payer Perspective. (Mistry R, et.al. - 2018)³⁸	la perspectiva de un tercer pagador privado. Metodología: Modelo particionado de sobrevida definiendo tres estados: Libre de progresión (LP), Progresión de enfermedad (PE) y Muerte. Horizonte temporal: 40 años. Resultados: Ribociclib + Letrozol: 3.07 QALYS vs Palbociclib + Letrozol: 2.99 QALYS y Letrozol: 2.38 QALYS. El análisis Ribociclib + Letrozol vs Palbociclib + Letrozol: Ahorro en costos de \$ 43 037 y ganancia de 0.086 QALYS. Ribociclib + Letrozol vs Letrozol: ICER \$ 210 369 per QALY. Ganancia de 0.689 QALYS. Conclusión: Ribociclib + Letrozol es más costo efectivo comparado con Palbociclib + Letrozol.	
Cost-effectiveness analysis of palbociclib or ribociclib in the treatment of advanced hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer. (Zhang B, et.al. - 2019)³⁹	Tipo de estudio: Evaluación económica: Análisis de costo efectividad y utilidad. Objetivo: Evaluar la costo efectividad de Palbociclib o Ribociclib para CMA en EEUU en 1°L desde la perspectiva de un financiador público. Metodología: Simulación de Markov. Resultados: En el análisis de SG: Letrozol solo ofreció 33 meses. La combinación Palbociclib + Letrozol: 38.9 meses, Ribociclib + Letrozol: 43.3 meses. En el análisis costo efectividad, cuando se compara Letrozol vs: Palbociclib + Letrozol: 0.48 QALY – ICER \$ 634 000 per QALY. Ribociclib + Letrozol: 0.86 QALY	ALTA

³⁸ Mistry R, May JR, Suri G, Young K, Brixner D, Oderda G, Biskupiak J, Tang D, Bhattacharyya S, Mishra D, Bhattacharyya D, Dalal AA. Cost-Effectiveness of Ribociclib plus Letrozole Versus Palbociclib plus Letrozole and Letrozole Monotherapy in the First-Line Treatment of Postmenopausal Women with HR+/HER2- Advanced or Metastatic Breast Cancer: A U.S. Payer Perspective. J Manag Care Spec Pharm. 2018 Jun;24(6):514-523. doi: 10.18553/jmcp.2018.24.6.514. PMID: 29799329.

³⁹ Zhang B, Long EF. Cost-effectiveness analysis of palbociclib or ribociclib in the treatment of advanced hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2019 Jun;175(3):775-779. doi: 10.1007/s10549-019-05190-3. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30847728.

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo		Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

	– ICER \$ 440 000 per QALY. Ninguno es costo efectivo considerando un umbral de \$ 100 000 per QALY. Conclusión: Se tendría que disminuir 70% en el precio de los fármacos para ser costo efectivo. Al momento, no es costo efectivo.	
Quantification of Economic Impact of Drug Wastage in Oral Oncology Medications: Comparison of 3 Methods Using Palbociclib and Ribociclib in Advanced or Metastatic Breast Cancer. (Biskupiak J, et.al. - 2019)⁴⁰	Tipo de estudio: Análisis de costos. Objetivo: (a) Comparar el impacto económico del desperdicio de medicamentos entre ribociclib y palbociclib y (b) Comparar los resultados del modelo con una estimación publicada del desperdicio de medicamentos para palbociclib a partir de un análisis de reclamos. Metodología: Modelo Markov – Costo de adquisición de farmacia. Resultados: M. Markov: Ribociclib vs Palbociclib: Desperdicio de medicamentos de \$ 112,382 en total, o \$ 1,124 por paciente tratado, por año debido a cambios de dosis. M. costo de adquisición de farmacia: El uso de palbociclib se asoció con un costo mayor de \$ 7,196 por paciente por año (basado en una reducción de la dosis a mitad del ciclo) que comprende las diferencias de costo basadas en la dosis y el costo de desperdicio de medicamentos para palbociclib de \$ 3,727. Análisis de reclamos: Palbociclib se asoció a un gasto de \$ 5,471 por paciente. Conclusión: Las reducciones de dosis para los pacientes con ribociclib resultaron en ningún	ALTA

⁴⁰ Biskupiak J, Oderda G, Brixner D, Tang D, Zacker C, Dalal AA. Quantification of Economic Impact of Drug Wastage in Oral Oncology Medications: Comparison of 3 Methods Using Palbociclib and Ribociclib in Advanced or Metastatic Breast Cancer. J Manag Care Spec Pharm. 2019 Aug;25(8):859-866. doi: 10.18553/jmcp.2019.25.8.859. PMID: 31347980.

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo		Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

	desperdicio.	
The introduction of a third CDK4/6 inhibitor does not change the cost effectiveness profile in first and subsequent-lines after progression or relapse during previous endocrine therapy in patients with hormone receptor positive (HR+)/human epidermal receptor-2 negative (HER2-) advanced or metastatic breast cancer. (Giuliani J, Bonetti A. - 2020) ⁴¹	Tipo de estudio: Análisis de costos Objetivo: Evaluar los costos farmacológicos de los iCDK4/6 (palbociclib, ribociclib y abemaciclib) en el CM avanzado o metastásico con RH(+)/HER2(-). Metodología: ECA en primera y segunda línea, y registro de costos. Resultados: En primera línea, abemaciclib resultó ser el menos costoso con la dosis completa, con 2246 libras por mes de sobrevida libre de progresión (SLP) ganada. En general, el ribociclib resultó ser el menos costoso considerando la reducción de la dosis (36.1% en el ensayo MONALEESA-2 versus 36% de palbociclib en el ensayo PALOMA-2 versus 43.4% de abemaciclib en el ensayo MONARCH-3). El precio fue el mismo para palbociclib y abemaciclib tanto en dosis completas como con reducción de dosis. Conclusión: Ribociclib fue el menos costoso.	ALTA

a. Análisis de la evidencia

Mistry R, et.al.,³⁸ publicaron un estudio de costo efectividad en el 2018. Palbociclib fue el primer inhibidor de CDK 4/6 en recibir la aprobación de la FDA para su uso en el cáncer de mama en combinación con letrozol. A pesar de los beneficios clínicos informados, no se ha logrado demostrar que palbociclib más letrozol sea rentable en comparación con la atención habitual en el tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado RH(+)/HER2(-), los resultados de este estudio indican que el ribociclib es rentable en comparación con el letrozol en umbrales aceptables de \$ 198 000 por AVAC (mediante análisis probabilístico). Los resultados de este análisis de rentabilidad respaldan claramente una ubicación preferida para ribociclib en combinación con letrozol. Cabe señalar que el inhibidor de CDK 4/6 abemaciclib no se consideró como una opción de tratamiento en este modelo porque no había recibido la aprobación de la FDA en el momento del desarrollo del modelo. La aprobación posterior incluyó la misma población de pacientes pero con un uso algo diferente: en combinación con fulvestrant para la progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina o como monoterapia para la progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina y

⁴¹ Giuliani J, Bonetti A. The introduction of a third CDK4/6 inhibitor does not change the cost-effectiveness profile in first and subsequent-lines after progression or relapse during previous endocrine therapy in patients with hormone receptor positive (HR+)/human epidermal receptor-2 negative (HER2-) advanced or metastatic breast cancer. J Oncol Pharm Pract. 2020 Sep;26(6):1486-1491. doi: 10.1177/1078155220934531. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32576084.

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo	Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

quimioterapia previa en el contexto metastásico.

Este modelo económico tiene varios puntos fuertes. La principal fuente de datos fue MONALEESA-2, un gran estudio aleatorizado de fase 3 que incluyó a pacientes de Estados Unidos. Cuando fue necesario, MONALEESA-2 se complementó con datos de otros estudios. El costo del tratamiento con inhibidor de CDK 4/6 también se modeló directamente a partir de los datos de exposición en MONALEESA-2, lo que proporciona una predicción precisa de los costos de los medicamentos. Otros modelos han utilizado la SLP como un indicador de la interrupción del tratamiento, lo que puede sobrestimar el costo si la interrupción se produce antes de la progresión. Los datos de EQ-5D-5L de MONALEESA-2 también se utilizaron para valorar las utilidades en cada estado de salud y se consideran representativos de la calidad de vida relacionada con la salud para la población objetivo de ribociclib más letrozol.

Las limitaciones del estudio son intrínsecas al tipo de estudio. Los ensayos clínicos relevantes que informan la SLP y la SG en el cáncer de mama de primera línea RH(+)/HER2(-) son escasos y muestran heterogeneidad estadística y clínica, derivada de las diferencias en el diseño del estudio y en particular la exposición a la dosis. La combinación de SLP y SG de 2 ensayos separados (MONALEESA-2 y PALOMA-1, respectivamente) se basa en el supuesto de que las 2 fuentes son generalizables entre sí, lo que puede no ser cierto si una población es más saludable que otra o tiene acceso a tratamientos posteriores más eficaces. El alcance y la dirección de cualquier sesgo derivado de la combinación de estudios no están claro, dado que este supuesto se aplicó a todas las estrategias del análisis.

También existen limitaciones en la disponibilidad de datos de uso de recursos de atención médica aplicables y de estados de salud desde una perspectiva social de EE.UU. En este análisis, fue necesario obtener datos sobre el uso de recursos de una evaluación económica en el cáncer de mama de segunda línea y utilizar los estados de salud generados a partir de las preferencias sociales del Reino Unido combinadas con los estados de salud estándar. El grado en que estas fuentes de datos representan adecuadamente los costos y la calidad de vida de los pacientes de primera línea en los Estados Unidos no está claro.

Según los resultados de este análisis económico, el tratamiento de primera línea de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama RH(+)/HER2(-) avanzado o metastásico con ribociclib más letrozol genera ganancias de AVAC y ahorros de costos en comparación con la terapia con palbociclib más letrozol. Por lo tanto, la combinación de ribociclib más letrozol proporciona un mayor valor monetario y representa un uso eficiente de los recursos por parte de terceros pagadores en los Estados Unidos. Además, el análisis económico muestra que, en umbrales de disposición a pagar superiores a \$ 198 000 por AVAC (para análisis probabilístico), el tratamiento con ribociclib más letrozol también es rentable frente a la monoterapia con letrozol.

Zhang y Long publicaron un estudio de costo efectividad en el 2019.³⁹ El modelo de simulación realizada, demuestra que ni palbociclib ni ribociclib son rentables con los precios actuales de los medicamentos, con la perspectiva de un tercer pagador público. Aunque no es rentable con los precios actuales, el ribociclib es ligeramente más favorable que el palbociclib debido a la SLP prolongada.

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo		Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

Este análisis tiene varias limitaciones. Utilizaron los datos de SG de PALOMA-1 para calcular las probabilidades de transición de la progresión de la enfermedad a la muerte para todos los grupos de tratamiento. Sin embargo, pueden existir diferencias en los ensayos de fase 2 PALOMA-1 y fase 3 MONALESSA-2, incluida la inscripción más pequeña de PALOMA-1. En ausencia de datos disponibles sobre la sobrevida global para PALOMA-2, realizaron análisis de sensibilidad adicionales sobre la SG con el régimen palbociclib + letrozol, donde los resultados seguían siendo los mismos. No consideraron otros costos potenciales como las visitas al médico o los costos hospitalarios. Se excluyó abemaciclib del análisis porque los datos de los ensayos aún no estaban disponibles.

Biskupiak, et.al.,⁴⁰ en el 2019 publicaron un análisis de costos comparando ribociclib y palbociclib en el CMA RH(+)/HER2(-). Los autores desarrollaron un modelo de Markov y un modelo de costos de adquisiciones de farmacia para evaluar el impacto económico de las reducciones de dosis de ribociclib y palbociclib durante un período de 1 año. Las entradas de datos fueron los costos de farmacia y la proporción de pacientes que experimentaron reducciones de dosis de ensayos clínicos aleatorizados de ribociclib (MONALESSA-2, 3 ó 7) o datos de observación del mundo real (análisis retrospectivo de reclamos de Symphony Health). Este último constituyó el tercer enfoque para cuantificar el desperdicio de medicamentos. Se evaluó el impacto económico de las reducciones de dosis de ribociclib y palbociclib en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado RH(+)/HER2(-) no tratado previamente. El desperdicio de medicamentos se definió como dosis de medicamentos que un paciente no podía usar después de una reducción de la dosis. El costo del desperdicio de medicamentos se definió como el costo asociado con un medicamento no utilizado como resultado de una reducción de la dosis. Los resultados previstos de los 2 modelos se compararon con un análisis de reclamaciones publicado anteriormente que estimó el efecto de los costos del tratamiento y el desperdicio de medicamentos para palbociclib según los patrones de dosificación observados en la base de datos de Symphony Health Solutions.

En el modelo de Markov, en relación con el ribociclib, los usuarios de palbociclib experimentaron un desperdicio de medicamentos de \$ 112 382 en total, o \$ 1 124 por paciente tratado, por año debido a cambios de dosis. En el modelo de costo de adquisición de farmacia, en relación con el ribociclib, el uso de palbociclib se asoció con un costo mayor de \$ 7 196 por paciente por año (basado en una reducción de la dosis a mitad del ciclo) que comprende las diferencias de costo basadas en la dosis y el costo de desperdicio de medicamentos para palbociclib de \$ 3 727. El análisis de reclamaciones publicado anteriormente encontró que los usuarios de palbociclib que experimentaron una reducción de la dosis tenían costos de desperdicio de medicamentos de \$ 5 471 por paciente.

El estudio concluye, que en ambos modelos, las reducciones de dosis para los pacientes con ribociclib resultaron en ningún desperdicio, ya que los comprimidos no utilizados podrían administrarse en ciclos posteriores, mientras que las reducciones de dosis de palbociclib dieron como resultado el desperdicio de medicamentos y un aumento de los costos. Estos resultados fueron consistentes con los resultados publicados anteriormente del análisis de reclamaciones, lo que demuestra un aumento de costos de desperdicio en medicamentos para palbociclib.

Giuliani y Noetti,⁴¹ realizaron un estudio con el objetivo de medir los costes

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo		Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

farmacológicos de los inhibidores de CDK4/6 (palbociclib, ribociclib y abemaciclib) en el CMA RH(+)/HER2(-). Consideraron ECAs pivotaes de fase 3 de palbociclib, ribociclib y abemaciclib para el tratamiento en primera línea, en asociación con letrozol o anastrozol (escenario 1) y en líneas tras progresión o recaída durante la terapia endocrina previa (escenario 2). Los costes de los medicamentos se tomaron en cuenta según la farmacia de un hospital italiano y están expresados en euros. Se consideraron seis ECA de fase 3, que incluían 3843 pacientes. En el escenario 1, abemaciclib resultó ser el menos costoso con la dosis completa, con 2246 euros por mes de SLP ganada. En general, el ribociclib resultó ser el menos costoso considerando la reducción de la dosis (36.1% en el ensayo MONALEESA-2 vs 36% de palbociclib en el ensayo PALOMA-2 vs 43.% de abemaciclib en el ensayo MONARCH-3). El precio fue el mismo para palbociclib y abemaciclib tanto en dosis completas como con reducción de dosis. En el escenario 2, la situación fue similar a la del escenario 1, pero con los costos más bajos de ribociclib por mes de SLP ganado tanto a la dosis completa (2070 euros) como a la reducción de la dosis (1391 euros y 690 euros a 400 mg y 200 mg, respectivamente). Combinando los costos farmacológicos de los medicamentos con la medida de eficacia representada por la SLP, el ribociclib fue el menos costoso en ambos escenarios.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Abemaciclib tiene aprobación de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) para Verzenio 150 mg comprimido recubierto, el titular del producto es ELI LILLY S.A. Su registro sanitario es EE08044 el cual se encuentra vigente hasta el 20/11/2024.⁴²

Palbociclib tiene aprobación de la DIGEMID para Ibrance cápsulas de 125mg, 100mg y 75mg, el titular del producto es PFIZER S.A. Sus registros sanitarios son EE03014, EE03015 y EE03030 los cuales se encuentran vigentes hasta el 10/5/2026.

Ribociclib tiene aprobación de la DIGEMID para Kisqali 200mg comprimido recubierto, el titular del producto es NOVARTIS BIOSCIENCES PERU S.A. Su registro sanitario es EE06228 el cual se encuentra vigente hasta el 30/07/2023.

VIII. RESUMEN DE EVALUACIÓN DE COSTOS

Denominación Común Internacional (DCI)	Forma Farmacéutica	Concentración	Vía de Administración	Dosis Diaria	Costo Diario	Duración de Tratamiento	Costo mensual del Tratamiento
Abemaciclib	Tableta	150 mg	vía oral	150 mg dos	S/ 648.90	Crónico	S/ 19 467.00

⁴²<http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo				Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021			
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)				Elaboración: 2021		Versión: V.01	

				veces al día	(2 tabletas)		
Palbociclib	Tableta	125 mg	vía oral	125 mg una vez al día durante 21 días cada 28 días.	S/ 516.96	Crónico	S/ 10 856.12
Ribociclib	Tableta	200 mg	vía oral	600 mg una vez al día durante 21 días cada 28 días.	S/ 554.32 (3 tabletas)	Crónico	S/ 11 640.72

Los precios fueron brindados por la industria para palbociclib y ribociclib (Pfizer y Novartis, respectivamente), ambos incluyen IGV. Respecto a Abemaciclib, este se obtuvo según expedientes del Comité Fármaco terapéutico.

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo

Código: **UFETS-INEN.RR N° 021-2021**

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: **2021**

Versión: **V.01**

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

TECNOLOGÍA	INDICACIONES APROBADAS	
	Food and Drug Administration (FDA) ^{43, 44, 45}	Agencia Europea del Medicamento (EMA) ^{46, 47, 48}
Abemaciclib	- En combinación con un IA como tratamiento inicial de base endocrina, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con RH(+)/HER2(-) - En combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado con RH(+)/HER2(-), con progresión de enfermedad después de la terapia endocrina. - Como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado con RH(+)/HER2(-), con progresión de enfermedad a terapia endocrina y quimioterapia.	- Cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con RH(+)/HER2(-), en combinación con un IA o fulvestrant como terapia endocrina inicial. - Mujeres que hayan recibido una terapia endocrina previa. - En las mujeres pre o perimenopáusicas, la terapia endocrina debe combinarse con un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH).
Palbociclib	- Tiene aprobación desde el 31 de marzo de 2017, en combinación con un inhibidor de la aromatasa como terapia endocrina inicial en mujeres posmenopáusicas.	- En combinación con un inhibidor de la aromatasa - En combinación con fulvestrant en pacientes que han recibido previamente tratamiento

⁴³ https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf19/K191254.pdf

⁴⁴ <https://www.drugs.com/history/palbociclib.html>

⁴⁵ <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm546438.htm>

⁴⁶ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/verzenios>

⁴⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ibrance-epar-summary-public_es.pdf

⁴⁸ EMA European Medicines Agency. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisqali>

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo		Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

	- Desde el 2015, en combinación con Fulvestrant luego de progresión a terapia endocrina inicial de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico RH(+)/HER2(-).	hormonal. - En las mujeres que todavía no han llegado a la menopausia, se debe administrar además un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).
Ribociclib	Desde el 2017 en combinación con Inhibidor de aromatasa como terapia endocrina inicial para el tratamiento de mujeres pre/perimenopáusicas o posmenopáusicas con RH(+)/HER2(-). Así como la combinación con Fulvestrant como terapia endocrina inicial o luego de progresión para el tratamiento de mujeres pre/perimenopáusicas o posmenopáusicas con RH(+)/HER2(-).	- Aprobación de Ribociclib para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con RH(+)/HER2(-), en combinación con un Inhibidor de la aromatasa o Fulvestrant como tratamiento hormonal inicial, o en mujeres que han recibido tratamiento hormonal previo. - En mujeres pre o perimenopáusicas el tratamiento hormonal se debe combinar con un agonista de la LHRH.

X.DISCUSIÓN

Tomando los criterios para un marco de valor de la Health Technology Assessment International (2018)⁴⁹ para la toma de decisiones y formulación de la recomendación, se describe:

La calidad de la evidencia es alta. Se han revisado ensayos clínicos aleatorizados, cegados y multicéntricos lo cual disminuye los riesgos de sesgos, así mismo dentro de las revisiones sistémicas estas usaron un meta análisis y en algunos, fue un metaanálisis en red. Esta evidencia se encuentra en la cima de la pirámide de calidad de evidencia. Además, las GPC comentadas, son las principales guías de prestigio internacional y de mayor consulta por la sociedades oncológicas. Las ETS que hemos incluido en esta ETS incluyen entornos locales, regionales y también de países desarrollados. Estas últimas también incluyeron evaluaciones económicas, lo cual da mayor robustez a sus conclusiones y recomendaciones. Por lo tanto, al momento, hay evidencia suficiente de calidad para recomendar el uso de las 3 tecnologías.

⁴⁹ Pichon-Riviere, A., Garcia-Marti, S., Oortwijn, W., Augustovski, F., & Sampietro-Colom, L. (2019).Definiendo el valor de las tecnologías sanitarias en Latino-América: Desarrollo de marcos de valor para informar la priorización de recursos sanitarios. International Journal of Technology Assessment in HealthCare, 35(1), 69-74.

Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo	Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

La magnitud del beneficio al momento es a favor: Se tienen los resultados de los diferentes ECAs fase 3, con sus respectivas actualizaciones de datos sobre SLP, SG e incluso calidad de vida, que han mostrado el beneficio de las intervenciones. Así mismo, se tiene resultados de outcomes sólidos como es SG en ECA que involucran a ribociclib. Por otro lado, en el análisis de la UFETS, donde se hizo un comparativo entre las 3 drogas para evaluar el beneficio neto, se observó que las 3 drogas mostraron ser más beneficiosas que perjudicial, sin embargo, entre las 3, ribociclib demostró tener un mayor beneficio neto.

El impacto económico de esta tecnología para el INEN es incierto. Se debe promover un análisis presupuestario en nuestra institución. La evidencia sobre evaluaciones económicas mostró que ribociclib resultaba más costo efectivo y también acarrea menos gasto por reducciones de dosis, lo cual inclina de manera indirecta a hacer recomendación de su preferencia en comparación a sus otros similares.

El área usuaria, Oncología médica, señala que están de acuerdo con la preferencia de uso de ribociclib sobre las otras tecnologías, sin embargo, mencionaron que existían ciertos subgrupos donde los estudios pivotaes mostraron cierta recomendación como son: Palbociclib en pacientes hormono sensibles; ribociclib en premenopáusicas y abemaciclib en pacientes hormono resistentes o con metástasis visceral. Así mismo el CFT estuvo de acuerdo con la preferencia de uso, y que esto ayuda a tomar mejores decisiones frente a más de una alternativa y permite evaluar mejor las solicitudes de las tecnologías.

XI.CONCLUSIONES

1. El cáncer de mama es una enfermedad oncológica que lidera tanto la morbilidad como mortalidad a nivel mundial. Más del 60% de pacientes se encuentran en estadios avanzados, son postmenopáusicas y su perfil biológico es RH(+)/HER2(-).
2. Los inhibidores de ciclinas han surgido en los últimos años, demostrando eficacia en diferentes escenarios clínicos para pacientes con CMA RH(+)/HER2 (-) tanto en primera como segunda línea.
3. El empleo de estos medicamentos, al momento, cuentan con recomendaciones en GPC y también en el documento técnico sobre el manejo de CMA de nuestra institución.
4. ETS de prestigio a nivel internacional han dado recomendación de uso de estas tecnologías.
5. Las RS y MA han demostrado eficacia similar de las 3 intervenciones con diferencia en sus toxicidades, las cuales son manejables.
6. Los ECAs han demostrado la eficacia de las drogas a pesar de sus toxicidades. Ribociclib cuenta con resultados de SG tanto para poblaciones pre menopáusicas y postmenopáusicas.
7. Las EE han demostrado resultados de Costo efectividad así como ahorro de Costo farmacológico con el empleo de Ribociclib en comparación a sus similares e incluso a terapia endocrina sola.



Revisión Rápida N° 021-2021. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos/her2 negativo		Código: UFETS-INEN.RR N° 021-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

8. Los inhibidores de CDK4/6: Abemaciclib, Palbociclib y Ribociclib, son comercializados a nivel nacional y cuentan con registro sanitario vigente.
9. Por lo expuesto, la UFETS en consenso con el panel, emite, al momento, opinión a favor para el uso de la tecnología: Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6, con preferencia de uso para ribociclib, como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico con RH(+)/HER2(-).