



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 10-2021

INHIBIDORES DE QUINASAS DEPENDIENTES DE CICLINA (CDK4/6)

EN COMBINACIÓN CON FULVESTRANT PARA EL
TRATAMIENTO DE MUJERES POST MENOPÁUSICAS CON
CÁNCER DE MAMA AVANZADO O METASTÁSICO CON RH (+)
Y HER2 (-), COMO TERAPIA ENDOCRINA INICIAL O
DESPUÉS DE LA PROGRESIÓN CON TERAPIA PREVIA

(Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos
para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional
Único de Medicamentos Esenciales)

Lima, Octubre de 2021

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM



Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernandez
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso – DFAU

Jenner Iván Solís Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

Equipo Técnico Decisor – Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

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:

DIGEMID-MINSA. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclina CDK4/6 en combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico con RH (+) y HER2 (-), como terapia endocrina inicial o después de la progresión con terapia previa. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 10-2021. Lima, Perú. Octubre de 2021.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>

**TABLA DE CONTENIDO**

I. ANTECEDENTES	4
II. DATOS DEL MEDICAMENTO	4
III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN.....	4
a. Pregunta Clínica	4
b. Búsqueda de información	5
IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	5
a. Descripción de la enfermedad	5
b. Clasificación	6
c. Estadificación	7
d. Epidemiología	7
e. Diagnóstico	8
f. Tratamiento habitual	8
V. TECNOLOGÍAS SANITARIAS A EVALUAR.....	13
a. Descripción del medicamento a evaluar	13
b. Mecanismo de acción	14
c. Farmacocinética y Toxicidad	15
VI. TRATAMIENTO	15
a. Sumarios	15
b. Guías de Práctica Clínica o Protocolos (Internacionales)	16
VII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD.....	18
a. Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis	18
b. Ensayos Clínicos Aleatorizados	18
c. Análisis agrupado	31
d. Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS)	32
VIII. EVIDENCIA EN SEGURIDAD	40
a. Ensayos Clínicos Aleatorizados	40
IX. ESTATUS REGULATORIO	46
a. Agencias Reguladoras	46
b. Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)	49
X. REGISTROS SANITARIOS EN EL PERÚ	49



XI. COSTOS	50
a. Estudio Fármaco- económicos	50
b. Disponibilidad en el Perú	57
XII. RESUMEN.....	57
XIII. CONCLUSIÓN	60

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.



I. ANTECEDENTES

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), los Institutos Regionales de Enfermedades Neoplásicas del Norte (IREN Norte) y del Centro (IREN Centro) solicitaron la inclusión de los medicamentos inhibidores de quinasa dependientes de ciclina 4/6 (CDK 4/6), que incluyen Abemaciclib, Ribociclib y Palbociclib, a la Lista Complementaria de Medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, para ser usado, en combinación con fulvestrant, en el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico con RH (+) y HER2 (-), como terapia endocrina inicial o después de la progresión de la enfermedad con terapia previa. En las solicitudes, las instituciones reportan tener 8 (INEN), 10 (IREN norte) y 25 (IREN centro) pacientes por año.

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Inhibidores de CDK 4/6: Ribociclib, Palbociclib y Abemaciclib
Formulación propuesta para revisión:	Ribociclib 200 mg Tableta Palbociclib 75 mg, 100 mg, 125 mg Tableta Abemaciclib 150 mg Tableta
Verificación de Registro Sanitario (RS)¹:	Ribociclib: 1 RS Palbociclib: 3 RS Abemaciclib: 1 RS
Alternativas de PNUME²:	Terapia endocrina

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. Pregunta Clínica

¿En mujeres post menopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico con receptores hormonales RH (+) y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano HER2 (-) el tratamiento con inhibidores de quinasas dependientes de ciclina CDK4/6 en combinación con fulvestrant, como terapia inicial o después de la progresión de la enfermedad, es más efectivo, seguro y de menor costo en comparación con otros agentes de terapia endocrina?

P	Mujeres post menopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico con RH (+) y HER2 (-) como terapia inicial o después de la progresión de la enfermedad con terapia previa
I	Inhibidores de quinasas CDK4/6 (Ribociclib, Palbociclib y Abemaciclib) en combinación con fulvestrant
C	Fulvestrant, terapia endocrina
O	Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta objetiva, calidad de vida, eventos adversos

¹ Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. 2021 [citado Set 2021]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

² Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018 [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2018 [citado Set 2021]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/RM_1361-2018.pdf

b. Búsqueda de información

Tipos de estudios:

La selección de estudios en base a su diseño a incluir para el desarrollo de la presente revisión rápida se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis de Ensayos Clínicos Aleatorizados controlados de fase III
- Ensayos Clínicos Aleatorizados controlados (ECA) de Fase III
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivo)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

Se investigaron en las siguientes bases de datos:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados hasta octubre 2021. La estrategia de búsqueda se describe en el anexo N° 1.

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

a. Descripción de la enfermedad

El cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) es un término relativamente inespecífico, se refiere a tumores voluminosos e invasivos con diversos grados de afección en la piel de la mama y/o de la pared torácica, o bien casos con afección ganglionar axilar o supraclavicular. De forma más común se refiere a estadios III, con enfermedad primaria y ganglionar avanzada sin evidencia de metástasis a distancia.

Puede presentarse con procesos biológicos divergentes como en el caso de mujeres de edad avanzada y mujeres jóvenes, mientras que en las mujeres de edad avanzada pueden presentarse con un tumor biológicamente indolente que se caracteriza por la capacidad de respuesta al tratamiento hormonal, una alta expresión de receptores de estrógenos (RE), grado e índice proliferativo bajo, en pacientes jóvenes puede presentarse con RE-negativos, tumores de alto grado con un índice de proliferación acelerado. Aunque ambas presenten clínicamente una enfermedad localmente avanzada, el comportamiento biológico será diferente.⁴

³ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.

⁴ Bautista-Hernández Y, Rubio-Navab O, Pérez-Villanuevac H, González-Avendañod J, Jesús Portillo-Reyesd J and et al. Resultados en el tratamiento de Cáncer de Mama localmente avanzado en la Unidad de Oncología del Hospital General de México OD. GAMO Vol. 11 Núm. 1, enero – febrero 2012

El cáncer de mama se considera metastásico (CMM) si la enfermedad se ha propagado más allá de la mama y los ganglios linfáticos ipsolaterales (axilares, mamarios internos, infra y supraclaviculares).⁵ Algunas mujeres presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, mientras que otras mujeres pueden desarrollar la enfermedad metastásica a pesar de las mejoras en las terapias adyuvantes.⁶ Existe una gran heterogeneidad tanto en la presentación como en el pronóstico. Se están evaluando paneles de expresión de múltiples genes para determinar qué mujeres con cáncer de mama en estadio temprano tienen más probabilidades de desarrollar enfermedad metastásica.⁷

En algunas guías de práctica clínica, sumarios y evidencia científica, estos dos estadios se pueden encontrar bajo la denominación de cáncer de mama avanzado (CMA).

b. Clasificación⁸

Las hormonas estrógeno y progesterona estimulan el desarrollo de algunos cánceres de mama, que se les conoce como cáncer de mama sensibles a hormonas o dependientes de hormonas.

Los receptores hormonales son de dos tipos: receptores de estrógeno (RE) y receptores de progesterona (RP) cuando se activan cambia la expresión de genes específicos que estimulan la multiplicación de las células. El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2/neu) se encuentra normalmente en las células, su sobreexpresión, da lugar al desarrollo del cáncer de mama. En función de la expresión en las células cancerosas de los receptores RE, RP y HER2/neu, el cáncer de mama se clasifica en los siguientes subtipos:

- Cáncer de mama positivo para receptores hormonales (con expresión de RE o RP).
- Cáncer de mama positivo para HER2/neu positivo (con sobreexpresión de HER2/neu).
- Cáncer de mama triple negativo (sin expresión anormal de RE, RP o HER2/neu).

Los CM que expresan receptores de estrógeno o de progesterona o ambos, se llama cáncer positivo para receptores hormonales (RH +). La mayoría de los cánceres positivos para el receptor de estrógeno son también cánceres de mama positivos para el receptor de progesterona.

Se han desarrollado técnicas sofisticadas que permite analizar los genes de cada cáncer de mama. Estas técnicas han dado lugar a una clasificación más precisa del cáncer de mama que se correlaciona mejor con el riesgo de recaída de la enfermedad. La clasificación molecular establece cuatro tipos de cáncer de mama:

- Luminal A
- luminal B
- HER 2 y
- basal like

Los tumores luminales tienen receptores hormonales positivos, los HER2 expresión de HER2 y los basal like o triples negativos. El subtipo Luminal A es el de mejor pronóstico y el basal like el de peor pronóstico.⁹

⁵ BMJ Best Practice. Metastatic breast cancer. March 2021

⁶ Lee CI, Goodwin A, Wilcken N. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD011093. DOI: 10.1002/14651858.CD011093.pub2.

⁷ BMJ Best Practice. Metastatic breast cancer. March 2021

⁸ Instituto Nacional del Cancer NIH. Terapia hormonal para el cáncer de seno. Marzo 2021

⁹ SEOM. Clasificación molecular del cáncer de mama. feb 2020. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=8>

c. Estadificación¹⁰

Los subtipos de cáncer de mama se clasifican en estadios según la extensión de la enfermedad. Un cáncer de mama en estadio I es un cáncer en una etapa inicial y un estadio IV es un cáncer de mama avanzado que se ha extendido a otras partes del cuerpo. El sistema de clasificación TNM se basa en el tamaño del tumor (T) y su extensión a los ganglios linfáticos regionales (N) o a otras partes del cuerpo (M). El estadio, por lo general, no se conoce hasta después de la cirugía en la que se extirpa el tumor y se analiza el estado de los ganglios axilares. El estadio III o localmente avanzado se divide en IIIA, IIIB, IIIC según el tamaño del tumor, afectación de los ganglios linfáticos axilares o situados detrás del pulmón y afectación de la pared de tórax y piel. En el estadio IV el tumor se ha diseminado en todas las partes del cuerpo (CMM).

d. Epidemiología

El cáncer de mama es el cáncer más común que afecta a las mujeres, Cada año, aproximadamente dos millones de mujeres son diagnosticadas con cáncer de mama en todo el mundo.¹¹

En el Perú, en el año 2020 se presentaron un total de 69,849 casos de cáncer de mama que incluye ambos sexos y todas las edades, correspondiendo 6,860 casos (9.8%) a cáncer de mama.¹²

En el momento del diagnóstico, del 7 al 20% de las mujeres presentarán CML. Los datos de los EE. UU. muestran que es más probable que los CMLA afecten a grupos minoritarios raciales o étnicos, en particular afroamericanos, donde el 12% son diagnosticados con CMLA en comparación con el 8% en las poblaciones blancas estadounidenses. Las mujeres menores de 40 años también pueden tener más probabilidades de presentar CMLA. De manera similar, a escala mundial, es más probable que los CMLA se diagnostiquen en países subdesarrollados, donde las tasas de CMLA pueden alcanzar hasta el 60%.¹¹

Según el Instituto Nacional del Cáncer, alrededor de 6% de las mujeres tienen cáncer de mama metastásico cuando se les diagnostica por primera vez. Se necesitan más investigaciones para determinar cuántas personas con cáncer de mama no metastásico posteriormente presentan CMM.¹³

En un análisis de cohorte retrospectivo de la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) de NIH del 2010 que incluyó 57,483 mujeres con cáncer de mama, 50,571 mujeres tenían un RH conocido (combinación de RE y RP) y/o estado general de HER2 en mujeres con estatus conocido, el 72,7% fueron RH positivos y HER2 negativos.¹⁴

En un estudio realizado en España que recoge datos de 10,675 pacientes diagnosticados de cáncer de mama entre los años 1998 y 2001 (GEICAM 2014), 465 mujeres fueron diagnosticadas inicialmente en estadio IV y 1,365 pacientes diagnosticadas en estadios precoces con recaída a distancia posterior, que representan el 4,4 y el 13% del registro,

¹⁰ SEOM. Cáncer de mama - Estadificación. feb 2020. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=8>

¹¹ Madigan L, Dinh P and J. and Graham D. Neoadjuvant endocrine therapy in locally advanced estrogen or progesterone receptor-positive breast cancer: determining the optimal endocrine agent and treatment duration in postmenopausal women—a literature review and proposed guidelines. *Breast Cancer Research* (2020) 22:77

¹² The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved - March, 2021

¹³ American Society of Clinical Oncology (ASCO). Cáncer de mama metastásico: Estadísticas. *Cancer Net*. 2021

¹⁴ Dynamed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - Record No. T113654, Breast Cancer in Women; [updated 2018 Dec 03, cited place cited date here]. Available from <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T113654>.

respectivamente. Las pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico presentaron una mediana de edad de 65 años y en su mayoría postmenopáusicas (79%). Entre las mujeres a las cuales se les determina RH, el 79% muestran RH positivos y un 30% de casos son HER2 positivos. Los patrones de afectación metastásica más habituales son los viscerales hígado, pulmón o pleura (62%) o las metástasis óseas (58%). La mayoría de estas mujeres reciben distintas modalidades de tratamientos locales y sistémicos (52%), con una proporción notable que solamente recibe tratamiento sistémico (42%).¹⁵

e. Diagnóstico

CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO (CMLA)

El manejo óptimo del CMLA requiere un diagnóstico histológico de alta calidad, que incluye pruebas inmunohistoquímicas y procedimientos de estadificación rigurosos que impulsarán decisiones multidisciplinarias con respecto a la selección y secuenciación de la cirugía, la radioterapia y la terapia sistémica con intención curativa.¹⁶

CANCER DE MAMA MESTASTASICO¹⁷

Para los pacientes que desarrollan enfermedad metastásica, independientemente de haber presentado cáncer de mama temprano, se realiza la biopsia de una lesión metastásica para confirmar el estado del receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) y HER2. Esto se realiza debido que hasta el 15% de los cánceres metastásicos pueden tener una medición de RE discordante en comparación con el cáncer primario.

Según los criterios de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica/Colegio Estadounidense de Patólogos, la tinción inmunohistoquímica (IHC) de 0 a <1% debe considerarse negativa, mientras que ≥ 10 % debe considerarse positiva y los pacientes no deben, o deben, ser candidatos para la terapia endocrina (TE), respectivamente. Los tumores con tinción IHC de 1 a 9 % de RE se consideran positivos y se debe considerar la TE, es menos probables que sean efectivos.

Para aquellos pacientes en quienes se confirma la positividad del receptor hormonal, se debe evaluar el estado de PIK3CA del tumor, ya sea en el diagnóstico inicial de enfermedad metastásica o en el momento de la progresión en la terapia de primera línea. Esta evaluación es para seleccionar pacientes para un posible tratamiento de segunda línea con el inhibidor de fosfoinositido 3-quinasa específico de isoforma alfa alpelisib.

f. Tratamiento habitual

El tratamiento del cáncer requiere un enfoque organizado, multidisciplinar y personal calificado de trabajo dentro de una infraestructura funcional. En el manejo de pacientes con enfermedad metastásica (CMM), el control de los síntomas es la prioridad y se han centrado tradicionalmente en el cuidado paliativo.¹⁶

En la actualidad, la definición de cuidado paliativo se ha ampliado para incluir disposiciones de cuidados de apoyo para abordar el tratamiento sintomático, incluido el

¹⁵Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM). Guía para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico. 2015

¹⁶ Mutebi M, Anderson B, Duggan C, Adebamowo C, Agarwal GMS and et al. Tratamiento del cáncer de mama: un enfoque por fases para la implementación. Cancer. Volumen 126, Edición S10 15 de mayo de 2020. Páginas 2365-2378

¹⁷ Ma Cynthia X, Sparano Joseph A, Burstein Harold J, Vora Sadhna R. Enfoque de tratamiento del cáncer de mama metastásico on receptor hormonal positivo y negativo para HER2: terapia endocrina y agentes dirigidos. UptoDate. junio de 2021.

manejo del dolor, así como el apoyo psicosocial y espiritual.¹⁶ Los posibles objetivos de la terapia paliativa son maximizar la sobrevida global, reducir los síntomas relacionados con el tumor, mejorar y mantener el estado funcional, minimizar la toxicidad mejorar la comodidad y el control para los pacientes. El tratamiento es individual y variarán de acuerdo a las necesidades de cada paciente, requiere discusión y acuerdo con ellos.^{18,19} Los pacientes pueden elegir una forma de tratamiento luego que hayan sido completamente informados sobre la evidencia del beneficio y el riesgo de toxicidad de cada opción. Pueden ser necesarias diversas permutaciones de tratamiento.

La selección del tratamiento adecuado es compleja y la mejor forma de manejo es con un equipo multidisciplinario de gran experiencia e implica la consideración de muchos factores que incluyen:

- Estado funcional
- Estado del receptor hormonal (estrógeno y progesterona) y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)
- Sitio y número de metástasis
- Edad
- Estado menopáusico
- Enfermedades comórbidas
- Respuesta a terapias y toxicidades previas
- Necesidad de un control rápido de los síntomas/enfermedades
- Factores psicológicos
- Preferencia del paciente

Las decisiones con respecto al momento del inicio de la terapia están influenciadas por el sitio de metástasis y la agresividad de la enfermedad. Por lo general, cuando la enfermedad se limita a los huesos y los tejidos blandos, la evolución es más indolente y la supervivencia es más prolongada. Los pacientes con metástasis viscerales generalmente tienen una afección más agresiva y la supervivencia es más corta.

El término "crisis visceral" se define como una disfunción orgánica grave según la evaluación de los signos y síntomas, los estudios de laboratorio y la rápida progresión de la enfermedad. La crisis visceral no es la presencia de metástasis viscerales, sino que implica un compromiso visceral importante que conduce a una indicación clínica de una terapia de eficacia más rápida, como la quimioterapia, en particular porque probablemente no será posible otra opción de tratamiento.

Los principios de tratamiento de la terapia sistémica para el cáncer de mama son válidos en todas las etapas de la enfermedad.²⁰

Tratamiento sistémico de cáncer de mama metastásico^{21,22}

Aunque los tratamientos para el cáncer de mama metastásico continúan mejorando, no existe cura una vez que se desarrollan metástasis distantes. Además, aunque ocasionalmente los pacientes con CMM se benefician de la resección quirúrgica para una recurrencia aislada y muchos requieren radioterapia para paliación en un sitio específico (o tratamiento definitivo de metástasis cerebral), en general, el cáncer de mama recurrente o metastásico debe abordarse de manera sistémica para que el efecto

¹⁸ BMJ Best Practice. Metastatic breast cancer. March 2021

¹⁹ Ma Cynthia X, Sparano Joseph A, Burstein Harold J, Vora Sadhna R. Enfoque de tratamiento del cáncer de mama metastásico on receptor hormonal positivo y negativo para HER2: terapia endocrina y agentes dirigidos. UptoDate. junio de 2021

²⁰ Mutebi M, Anderson B, Duggan C, Adebamowo C, Agarwal GMS and et al. Tratamiento del cáncer de mama: un enfoque por fases para la implementación. Cancer. Volumen 126, Edición S10 15 de mayo de 2020. Páginas 2365-2378

²¹ Lee CI, Goodwin A, Wilcken N. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD011093. DOI: 10.1002/14651858.CD011093.pub2.

²² Chalasani P, John V Kiluk, Thompson P, Miller K. Tratamiento y manejo del cáncer de mama. Medscape Actualizado: 8 de abril de 2021

terapéutico llegue a todos los sitios de la enfermedad. Hay dos intervenciones principales: terapia hormonal y quimioterapia.

Terapia hormonal o endocrina²³

Este tipo de terapia es para las mujeres con tumores positivos para el receptor de estrógeno (ER) o el receptor de progesterona (PgR), su objetivo es bloquear la proliferación de células de cáncer de mama inducida por estrógenos.

En mujeres posmenopáusicas se utilizan tres clases de terapia endocrina:

- 1) Modificadores selectivos del receptor de estrógeno (SERM), como el tamoxifeno, se unen directamente al RE como agonistas o antagonistas (lo activan en algunos tejidos y los bloquean en otros tejidos).
- 2) Inhibidores de la aromataza (IA), como el letrozol, el anastrozol y el exemestano, reducen la producción de estrógeno mediante la inhibición de la enzima aromataza (que convierte los andrógenos en estrógenos) en los tejidos periféricos, incluidos los huesos, los músculos, el tejido adiposo.
- 3) Reguladores descendentes selectivos de los receptores de estrógenos (SERD), como el fulvestrant, que se unen al RE e inducen su degradación.

A pesar de la sensibilidad inicial a los tratamientos endocrinos secuenciales, la progresión con estos agentes finalmente ocurrirá en la mayoría de los pacientes. En general, la duración del beneficio clínico se acorta con cada terapia endocrina subsiguiente, y luego se pueden considerar otros tratamientos como la quimioterapia citotóxica.

Quimioterapia o terapia citotóxica

Para el cáncer de mama metastásico inicialmente consistió en regímenes de agente único. Actualmente, la terapia combinada se considera desde el principio, según el estado funcional del paciente, debido a las tasas de respuesta más altas.

En el contexto de una enfermedad avanzada, el objetivo al determinar un régimen de tratamiento debe ser prolongar la supervivencia mientras se mantiene una buena calidad de vida. En los casos de una enfermedad potencialmente mortal y/o síntomas graves que requieren un alivio rápido, pueden ser preferibles las combinaciones de agentes citotóxicos debido a su alta tasa de respuesta, al inicio temprano del beneficio clínico y los ensayos aleatorizados han demostrado una ventaja de supervivencia para el uso de una combinación de dos fármacos frente a un solo agente.

Sin embargo, esta práctica no se ha adoptado ampliamente, porque la combinación es más tóxica y los diseños de los estudios son defectuosos porque los pacientes aleatorizados para recibir un solo fármaco, inicialmente el agente, no se cruzó con el otro componente del fármaco de la terapia inicial en el momento de la recaída.

Entre los agentes citotóxicos dirigidos que se emplean para la terapia de combinación, se encuentran los inhibidores de citoquina dependientes de ciclina 4/6 (CDK4/6). Estos agentes a menudo tienen tasas de respuesta muy bajas cuando se administran como monoterapia.²⁴

²³ Lee CI, Goodwin A, Wilcken N. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD011093. DOI: 10.1002/14651858.CD011093.pub2.

²⁴ Chalasani P, John V Kiluk, Thompson P, Miller K. Tratamiento y manejo del cáncer de mama. Medscape Actualizado: 8 de abril de 2021.

Quimioterapia dirigida para cáncer de mama metastásico

Agente	Clase	Dosis	ORR	Toxicidad
Abemaciclib	Inhibidor de CDK	200 mg VO dos veces al día, hasta la progresión de la enfermedad	19.7%	Diarrea, fatiga neutropenia y náuseas
Palbociclib	Inhibidor de CDK	125 mg/día VO durante 3 semanas con 1 semana de descanso Administrar con letrozol	Los datos no están disponibles La SLP media fue 10.2 meses en el grupo de letrozol y 20.2 meses para el grupo de palbociclib más letrozol	Neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia, estomatitis
Ribociclib	Inhibidor de CDK	600 mg/día VO durante 3 semanas con 1 semana de descanso Administrar con letrozol	La SLP media fue de 16 meses en el grupo de letrozol y de 25.3 meses para ribociclib	Prolongación del intervalo QT, toxicidad hepatobiliar, neutropenia, alopecia, diarrea, vomitos

Regímenes combinados para el cáncer de mama metastásico

Quimioterapia	Dosis	Dosis
Palbociclib Letrozol	125 mg VO una vez al día, días 1-21 2,5 mg VO una vez al día. días 1-28	Repita el ciclo cada 28 días.
Palbociclib Fulvestrant	125 mg VO una vez al día días 1-21 500 mg IM los días 1, 15, 29 y una vez al mes a partir de entonces	Repita el ciclo cada 28 días.
Ribociclib Letrozol	600 mg VO una vez al día, días 1-21 2,5 mg VO una vez al día, días 1-28	Repita el ciclo cada 28 días.
Ribociclib Fulvestrant	600 mg VO una vez al día, días 1-21 500 mg IM los días 1, 15 y 29 y una vez al mes a partir de entonces	Repita el ciclo cada 28 días.
Abemaciclib Fulvestrant	150 mg VO BID 500 mg IM los días 1, 15 y 29 y una vez al mes a partir de entonces	Repita el ciclo cada 28 días.

CMM con receptor hormonal positivo, HER2 negativo²⁵

La terapia endocrina

Está ampliamente aceptada como la terapia inicial de primera línea para la mayoría de los pacientes con CMM HER2 negativo con receptor hormonal (RE y/o PR) positivo, con metástasis en la piel, los ganglios linfáticos o el hueso. Siempre que las metástasis no

²⁵ BMJ Best Practice. Metastatic breast cancer. March 2021

progresen a crisis viscerales o progresión clínica rápida que requiera un rápido control de los síntomas y / o la enfermedad. Las terapias endocrinas secuenciales ofrecen facilidad de tratamiento con efectos adversos mínimos.

Aproximadamente tres cuartas partes de todos los pacientes son positivos para RE y dos tercios positivos para PR. Si ambos receptores son positivos, las tasas de respuesta a la terapia endocrina son de 50 a 70%. Si solo un receptor es positivo, la tasa de respuesta es aproximadamente del 33%.

El tipo de terapia endocrina que se ofrece a las pacientes con CMM HER2 negativo para receptores hormonales positivos depende del estado menopáusico y de la exposición previa a la terapia endocrina. La terapia endocrina en el contexto metastásico se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad.

Terapia endocrina adicional:

Se puede usar un agente progestacional como el megestrol. Los progestágenos no se utilizan debido a los efectos adversos. El megestrol puede ser eficaz para estimular el apetito en mujeres con CMM que padecen anorexia.

En pacientes con CMM con RH (+), HER2 (-), las respuestas al tratamiento endocrino, tienden a ser más breves con cada terapia subsiguiente hasta que el uso de la quimioterapia se vuelve inevitable. Después de tres líneas de terapia endocrina, la probabilidad de respuesta a una mayor manipulación endocrina es baja.

Inhibidores de CDK 4/6 en combinación con terapia endocrina

Los tres inhibidores de CDK 4/6: Abemaciclib, Palbociclib o Ribociclib se han estudiado en combinación con terapia endocrina en primera línea y segunda línea y están aprobados por la FDA en este contexto. A continuación, en las Tablas 1 y 2,²⁶ se muestran los inhibidores de CDK en combinación con terapia endocrina que fueron aprobados por la FDA para el tratamiento de cáncer de mama avanzado o metastásico RH (+) y HER2 (-), así como los resúmenes de los estudios que sustentaron su eficacia clínica.

Trial	Regimen	Phase	Menopausal Status	Pts.	ORR (%)	PFS (Mos) and Statistics	OS (%) and Statistics
PALOMA-1 ²⁰	Letrozole ± palbociclib	II	Post	165	39 vs. 55	10.2 vs. 20.2 HR 0.49, 95% CI [0.22, 0.75]; p = 0.0004	
PALOMA-22 ⁸	Letrozole ± palbociclib	III	Post	666	44 vs. 55	14.5 vs. 24.8 HR 0.58, 95% CI [0.46, 0.72]; p < 0.000001	
MONALEESA-2 ²⁹	Letrozole ± ribociclib	III	Post	668	38.8 vs. 54.5	16.0 vs. 25.3 HR 0.57, 95% CI [0.46, 0.7]; p = 9.63 × 10 ⁻⁸	
MONARCH-3 ³⁰	NSAI ± abemaciclib	III	Post	493	45.5 vs. 61.0	14.76 vs. 28.18 HR 0.54, 95% CI [0.41, 0.69]; p = 0.000002	
MONALEESA-7 ^{21,22}	ET + ovarian suppression ± ribociclib	III	Pre	672	36 vs. 51	13.0 vs. 23.8 HR 0.55, 95% CI [0.44, 0.69]; p < 0.0001	70.2% vs. 46% were alive at 42 months HR 0.71, 95% CI [0.54, 0.95]; p = 0.00973

Abbreviations: ORR, objective response rate; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; HR, hazard ratio; NSAI, nonsteroidal aromatase inhibitor; ET, estrogen therapy; vs., versus; Pts., number of patients; CI, confidence interval.

²⁶ Acevedo J, Oshry L, and Ko N. Challenges in the Treatment of Advanced HR-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer. American Society of Clinical Oncology. April 8, 2020

Table 2. Post-Aromatase Inhibitor Trials

Trial	Regimen	Phase	Menopausal Status	No.	ORR %	PFS (months) and Statistics	mOS (months) and Statistics
PALOMA-3 ^{24,25}	Fulvestrant ± palbociclib	III	Pre and post	521	11 vs. 25	4.6 vs. 9.5 HR 0.46, 95% CI [0.36, 0.59]; p < 0.0001	28 vs. 34.9 HR 0.81, 95% CI [0.64, 1.03]; p = 0.09
MONARCH-2 ^{23,26}	Fulvestrant ± abemaciclib	III	Pre and post	669	21 vs. 48	9.3 vs. 16.4 HR 0.55, 95% CI [0.45, 0.68]; p < 0.001	37.3 vs. 46.7 HR 0.75, 95% CI [0.6, 0.94]; p = 0.01
MONALEESA-3 ^{31,32}	Fulvestrant ± ribociclib	III	Post	482	29 vs. 41	12.8 vs. 20.5 HR 0.59, 95% CI [0.48, 0.73]; p < 0.001	40cvs NR HR 0.724, 95% CI [0.568, 0.924]; p = 0.00455
MONARCH-1 ²⁷	Abemaciclib monotherapy	II	Post	132	19.7	6.0	17.7

Abbreviations: ORR, objective response rate; PFS, progression-free survival; mOS, median overall survival; HR, hazard ratio; vs. versus; No., number of patients; CI, confidence interval.

A pesar que no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que comparen diferentes inhibidores de CDK4/6, se informa de una eficacia similar con diferentes perfiles de efectos adversos. Actualmente, se usan indistintamente de acuerdo con las preferencias, disponibilidad y costo del médico y el paciente, así como de los efectos adversos específicos y la frecuencia de administración.

Palbociclib fue el primer inhibidor de CDK4/6 disponible y los oncólogos están más familiarizados con el manejo de los efectos adversos, como la neutropenia, que requiere ajustes de dosis pero que rara vez se presenta como fiebre neutropénica.

Ribociclib se asocia con neutropenia y prolongación del QTc que requiere monitorización con electrocardiograma.

Abemaciclib se ha asociado con más diarrea, pero menos neutropenia. Se administra a diario en lugar de un régimen de cada 3 semanas con 1 semana de descanso, que podría tener ventajas teóricas con la exposición continua y la inhibición sostenida del ciclo celular, lo que conduce a una disminución del riesgo de resistencia

V. TECNOLOGÍAS SANITARIAS A EVALUAR

INHIBIDORES DE QUINASAS DEPENDIENTES DE CICLINA 4/6 (CDK4/6)

a. Descripción del medicamento a evaluar

Los fármacos CDK 4/6 son inhibidores reversibles altamente selectivos de CDK4 y CDK6, activos por vía oral, han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el cáncer de mama metastásico con receptor hormonal positivo (HR +) en combinación con terapias endocrinas específicas.²⁷ En Europa, los CDKI también han recibido autorizaciones de comercialización de la Agencia Europea de Medicamentos.²⁸

²⁷ Spring L, Wander S, Zangardi M, Bardia A. CDK 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Current Controversies and Future Directions. *Current Oncology Reports* (2019) 21:25

²⁸ Gao J, Cheng J, Bloomquist E, Sanchez J, Wedam S and et al. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol* Published Online. December 16, 2019

PALBOCICLIB

Es una molécula pequeña inhibidor de CDK4 y CDK6. Los estudios preclínicos han demostrado su capacidad para inhibir preferentemente el crecimiento de células de cáncer de mama positivas a receptores de estrógeno (RE), actuar de forma sinérgica con antiestrógenos y revertir la resistencia endocrina. Estos hallazgos llevaron al diseño e implementación del estudio PALOMA 1 (Palbociclib: Ensayos en curso en el Manejo del Cáncer de Mama) un estudio abierto, aleatorizado que, evaluó palbociclib más letrozol versus letrozol como terapia de primera línea en mujeres posmenopáusicas con RH (+), HER2 (-), con Cáncer de mama avanzado (CMA).

ABEMACILIB

Abemaciclib fue aprobado en septiembre de 2017 en Estados Unidos por la FDA en combinación con fulvestrant para mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico HR (+), HER2 (-), que progresaron después de la terapia endocrina, según las mejoras significativas en la SLP y la tasa de respuesta objetiva (RRO) observadas en el estudio MONARCH 2.

RIBOCICLIB

Es una molécula pequeña inhibidor selectivo de CDK4/6, biodisponible por vía oral. Se ha demostrado previamente que posee actividad antitumoral en modelos de xenoinjerto de cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo como agente único y en combinación con letrozol e inhibidores del fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K).²⁹ Fue aprobado para su comercialización por la FDA de marzo de 2017.³⁰

b. Mecanismo de acción³¹

El mecanismo de acción y eficacia de estos agentes inhibidores de CDK4/6 son similares, con algunas diferencias en su toxicidad.

Las anomalías del ciclo celular son comunes en el cáncer y durante mucho tiempo se han considerado un objetivo terapéutico potencial. Las CDK son enzimas reguladoras críticas que gobiernan las transiciones del ciclo celular y la eventual división celular.

La proteína supresora de tumores retinoblastoma (Rb) controla la transición clave de la fase G1 a la S del ciclo celular. La Rb controla la división celular temprana uniéndose los factores de transcripción E2F para detener la transición G1/S, mientras que la inactivación del Rb permite que prosiga la división celular. Durante G1, una variedad de señales de crecimiento puede resultar en la unión de la ciclina D a CDK4 o CDK 6, lo que provoca la fosforilación de Rb y la liberación final de E2F y la progresión del ciclo celular.

El eje CDK4/6-Rb es importante en una serie de neoplasias malignas, en particular el cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo, donde se ha demostrado que el estrógeno aumenta la velocidad de progresión de la fase G1 a la fase S. La unión de estrógeno a ER-alfa impulsa la transcripción de ciclina D1, con activación de CDK4/6 y fosforilación de Rb que conduce a un ciclo celular posterior. La inhibición selectiva de CDK4/6 provoca la detención del ciclo celular en la fase G1, lo que reduce la viabilidad celular y la respuesta tumoral.

²⁹ Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris H.A, Yap Y, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M and et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer

³⁰ Gao J, Cheng J, Bloomquist E, Sanchez J, Wedam S and et al. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol* Published Online. December 16, 2019

³¹ Concetta E. Onesti & Guy Jerusalem (2021) CDK4/6 inhibitors in breast cancer: differences in toxicity profiles and impact on agent choice. *A systematic review and meta-analysis, Expert Review of Anticancer Therapy*, 21:3, 283-298.

c. Farmacocinética y Toxicidad³²

Los inhibidores de CDK 4/6, tienen una concentración inhibitoria semi máxima (CI50) diferente para CDK4 y 6, con las consiguientes diferencias en los perfiles de toxicidad. La toxicidad más común observada con los inhibidores de CDK4/6 es hematológica, principalmente debido a su acción sobre CDK6, que es un regulador clave de proliferación de precursores hematopoyéticos. La neutropenia tras la administración de inhibidores de CDK4/6 se produce debido a un efecto citostático sobre el ciclo celular en contraste con el inducido por la quimioterapia, que se caracteriza por daño del ADN y la consiguiente inducción de apoptosis de células hematopoyéticas. La neutropenia inducida por el inhibidor de CDK4/6 es rápidamente reversible con la interrupción del tratamiento.

Palbociclib y ribociclib se administran durante tres semanas consecutivas seguidas de una semana de descanso, para permitir la recuperación de los progenitores hematopoyéticos. Por el contrario, abemaciclib se puede administrar de forma continua. De hecho, abemaciclib tiene una mayor afinidad por CDK4 con una CI50 de 2 nM en comparación con la CI50 de CDK6, que es cinco veces mayor. En consecuencia, abemaciclib muestra una tasa más baja de toxicidad hematopoyética que palbociclib o ribociclib.

Según los reportes de seguridad de los estudios disponibles a corto plazo, los inhibidores de CDK4/6 son fármacos seguros y manejables, con una baja tasa de complicaciones graves. Más allá de las toxicidades más comunes, hematológicas para palbociclib y ribociclib, y gastrointestinales para abemaciclib, se deben considerar otros eventos adversos menos frecuentes. En particular, el mayor riesgo de toxicidad hepática, prolongación del QTc y daño respiratorio del ribociclib en presencia de comorbilidades pulmonares o hepáticas o en presencia de un tratamiento concomitante que prolongue el intervalo QT. De manera similar, considerando las dificultades para evaluar fácilmente la función renal por nivel de creatinina con el uso de abemaciclib, se deben tener precaución para el uso de este fármaco en situaciones específicas.

VI. TRATAMIENTO

RECOMENDACIONES EN SUMARIOS Y GPC DEL USO DE INHIBIDORES DE CDK4/6

a. Sumarios

Best Practice³³

- Sin terapia previa:
 - Fulvestrant o tamoxifeno como una segunda opción en la terapia de primera línea, para los casos sin crisis visceral.
 - Las opciones de primera línea incluyen un IA no esteroide (anastrozol o letrozol) como agente único, o en combinación con un inhibidor de la quinasa 4/6 dependiente de ciclina (CDK4 / 6) (p. Ej., Palbociclib, ribociclib o abemaciclib)
- Con progresión de la enfermedad durante o después de la terapia endocrina:
 - La progresión de la enfermedad durante la terapia endocrina en el contexto metastásico, o poco después de la finalización de la terapia endocrina adyuvante (es decir, <2 años), se considera que clínicamente como CMM endocrino-resistente.

³² Mutebi M, Anderson B, Duggan C, Adebamowo C, Agarwal GMS and et al. Tratamiento del cáncer de mama: un enfoque por fases para la implementación. Cancer. Volumen 126, Edición S10 15 de mayo de 2020. Páginas 2365-2378

³³ BMJ Best Practice. Metastatic breast cancer. March 2021

- Las opciones de tratamiento en el entorno de resistencia endocrina incluyen:
 - Exemestano más everolimus
 - Fulvestrant en combinación con un inhibidor de CDK4 / 6 (p. Ej., Palbociclib, ribociclib o abemaciclib)
 - Monoterapia con exemestano.

DynaMed³⁴

- Sin terapia previa:
 - En caso de crisis visceral quimioterapia inicial y/o la terapia dirigida.
 - Si no hay crisis visceral terapia endocrina con o sin inhibidor CDK4/6
 - Seguir las recomendaciones de NCCN, ESO/ESMO y NICE para conocer las opciones de terapia endocrina de primera línea.
- Con progresión de la enfermedad o la toxicidad es inaceptable con la terapia endocrina de primera línea. Considere por igual:
 - Terapia endocrina diferente con o sin terapia dirigida si no es resistente al tratamiento endocrino (NCCN Categoría 2A; ESO/ESMO Grado A, Nivel I)
 - Terapia sistémica con quimioterapia y/o terapia dirigida (NCCN Categoría 2A)

UpToDate³⁵

Los pacientes sin metástasis viscerales extensas o rápidamente progresivas son candidatos adecuados para TE.

- Terapia de primera línea
 - Un inhibidor de CDK4/6 en combinación con un inhibidor de aromatasa (IA) en lugar de un AI solo (Grado 2B).
 - Otras opciones aceptables incluyen fulvestrant o anastrozol como agente único, o fulvestrant en combinación con un IA o ribociclib.
- Terapia de segunda línea
 - Para los pacientes que previamente han experimentado progresión con un IA, sin un inhibidor de CDK4/6, sugerimos fulvestrant más un inhibidor de CDK 4/6 en lugar de fulvestrant solo (Grado 2B)

b. Guías de Práctica Clínica o Protocolos (Internacionales)

Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN)³⁶

- Con crisis visceral: quimioterapia
- Sin crisis visceral y sin terapia endocrina pasado los 12 meses: terapia endocrina, los agentes preferidos de primera línea
 - IA: anastrozol, letrozol
 - IA con inhibidor CDK4/6: abemaciclib, palbociclib o ribociclib
 - Desregulador de receptor de estrógeno: fulvestrant, solo o con inhibidor de Aromatasa no esterooidal (anastrozol, letrozol)
 - Fulvestrant con inhibidor CDK4/6 (abemaciclib, palbociclib o ribociclib)
 - Modulador selectivo del receptor de estrógeno: tamoxifeno o tormifene

³⁴ DynaMed. Cancer in Women. Updated 2018 Dec 03.

³⁵ Ma Cynthia X, Sparano Joseph A, Burstein Harold J, Vora Sadhna R. Enfoque de tratamiento del cáncer de mama metastásico on receptor hormonal positivo y negativo para HER2: terapia endocrina y agentes dirigidos. UpToDate. junio de 2021

³⁶ NCCN Guidelines for Patients Metastatic Breast Cancer 2020

European School of Oncology (ESO) and European Society for Medical Oncology (ESMO)³⁷

Los inhibidores de CDK4/6 se puede combinar con un IA o con fulvestrant, en CMA de novo o recurrente, en primera o segunda línea y en casos de resistencias primarias o secundarias (definidas según las guías ABC).

Instituto Nacional para la Excelencia de la atención en salud (NICE)³⁸

Recomienda la adición de fulvestrant a los ICDK4/6 (Palbociclib³⁹, Ribociclib⁴⁰ o Abemaciclib⁴¹) como una opción para tratar el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor hormonal positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo, en adultos que han recibido terapia endocrina solo si:

- Exemestano más everolimus es la alternativa más apropiada a un inhibidor de la quinasa 4 y 6 dependiente de ciclina (CDK4/6)
- En el caso de palbociclib con fulvestrant, si se siguen las condiciones del acuerdo de acceso controlado
- En caso de abemaciclib y ribociclib, si la empresa proporciona los ICDK4/6 de acuerdo con la disposición comercial.

Consejo Escocés de Medicamentos del Sistema de Salud Público (NHS): SMC

Recomienda los ICDK4/6 (Palbociclib, Ribociclib o Abemaciclib⁴²) en combinación con fulvestrant para uso restringido dentro del NHS de Escocia.

La restricción de SMC se refiere al uso en mujeres que han progresado durante o después de la terapia endocrina, o progresaron durante la terapia endocrina de primera línea para el cáncer de mama avanzado.

Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴³

El Comité de Expertos en Selección y Uso de Medicamentos Esenciales (2021) no recomendó los inhibidores de la quinasa dependientes de ciclina 4/6 (abemaciclib, palbociclib y ribociclib) para el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico con receptor hormonal positivo/HER2 negativo, en combinación con terapia endocrina (inhibidores de la aromatasa, tamoxifeno o fulvestrant), para ser incluido en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales actualmente vigente.

El Comité señaló que, según la evidencia disponible, estos medicamentos parecen estar asociados con una relación beneficio/daño positivo, pero que los datos de supervivencia,

³⁷ Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro M.S. and et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Annals Oncology Volume 31 - Issue 12 - 2020

³⁸National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Managing advanced breast cancer. NICE Pathway last updated: 15 September 2021

³⁹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. Technology appraisal guidance Published: 20 December 2017

⁴⁰ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. Technology appraisal guidance Published: 20 December 2017

⁴¹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Abemaciclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. Technology appraisal guidance Published: 27 February 2019 www.nice.org.uk/guidance/ta563

⁴²The Scottish Medicines Consortium (SMC). Abemaciclib 50mg, 100mg and 150mg tablets. 5 April 2019. NHS Scotland

⁴³ Executive summary. The Selection and Use of Essential Medicines 2021. Report of the 23rd WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, virtual meeting, 21 June–2 July 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO/MHP/HPS/EML/2021.01)

aunque prometedores, son actualmente inmaduros. Particularmente en el contexto de primera línea, aún no se ha confirmado si las mejoras en la supervivencia libre de enfermedad se traducirán en un beneficio de sobrevida global a largo plazo. También existe incertidumbre con respecto a la dosis óptima y la duración del tratamiento, el uso en la enfermedad en estadio temprano y si existen diferencias clínicas relevantes entre los agentes dentro de la clase farmacológica.

Además, el Comité señaló que, a los altos precios actuales, estos medicamentos no resultan costo-efectivos y plantearían graves problemas de asequibilidad, especialmente en entornos de bajos recursos. El Comité agradecería una nueva presentación, con datos de supervivencia actualizados en su próxima reunión.

VII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

No se encontraron revisiones sistemáticas que respondan a la pregunta clínica.

b. Ensayos Clínicos Aleatorizados

Los ensayos clínicos disponibles que responden a la pregunta de investigación son los estudios pivotaes que sustentaron la autorización de comercialización por las Agencias Regulatoras de Medicamentos.

En la siguiente tabla se muestran los estudios pivotaes de fase III de los inhibidores CDK 4/6 en combinación con fulvestrant aprobados por la FDA y EMA, para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado HR + y HER2 -. Existe una diferencia en la aprobación por la EMA y la FDA en el caso de abemaciclib, en relación a la línea de terapia, la FDA lo ha aprobado como segunda línea, mientras que la EMA para primera y segunda línea.

Estudio	Inhibidor CDK 4/6	Población de estudio	Línea de terapia	Tamaño de la muestra	Mediana de SLP (frente a placebo)
Estudios en Combinación con Fulvestrant					
MONALEESA-3 Slamon DJ, 2018	Ribociclib	Mujeres posmenopáusicas y hombres con HR + / HER2- CMA, 0-1 línea de TE para CMA **	1st y 2nd línea	726	20.5 vs 12.8 HR=0.60 p<0.001
MONARCA-2 Trineo GW, 2017	Abemaciclib	Mujeres con HR + / HER2- CMA que habían progresado durante la TE previa, cualquier estado menopáusico, ≤ 1 TE, sin CT previa para enfermedad avanzada ***	2nd línea (FDA) 1st y 2nd línea (EMA)	669	16.4vs 9.3 HR=0.55 p<0.001
PALOMA-3 Cristofanilli T, 2016	Palbociclib	Mujeres con HR + / HER2- CMA que recayeron o progresaron durante la TE, cualquier estado menopáusico, ≤ 1 línea de CT para enfermedad avanzada *	2nd línea	521	9.5 vs HR=0.46 p<0.001

Dosis de palbociclib, 125 mg diarios por vía oral, ribociclib 800 mg diarios por vía oral en un programa de 3 semanas con 1 semana de descanso, abemaciclib 150 mg por vía oral dos veces al día de forma continua.

CMM: cáncer de mama avanzado; TE: terapia endocrina; CT, quimioterapia; SLP: supervivencia libre de progresión; HR: Hazard ratio (índice de riesgo).

* Pacientes posmenopáusicas con CMA que han progresado durante el tratamiento previo con inhibidores de la aromatasa; pacientes pre / perimenopáusicas que han progresado durante la TE previa, estas pacientes recibieron goserelina durante el tratamiento del estudio comenzando ≥ 4 semanas antes de la aleatorización y continuando Q28D.

** Primera línea (sin tratamiento previo para CMM): recaída > 12 meses después de la TE (neo) adyuvante para el cáncer de mama localizado o CMM de novo sin ET previa. Segunda línea / recaídas tempranas: recaída temprana en o ≤ 12 meses después de la TE (neo) adyuvante o recaída > 12 meses después de la TE (neo) adyuvante con PE después de 1 línea TE para CMM o CMM con progresión después de 1 línea TE para CMM.

*** Los participantes pre / perimenopáusicas recibieron un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina.

* Modificación de acuerdo a la autorización de comercialización

Ribociclib más fulvestrant vs placebo más fulvestrant en 1ra y 2da línea

Slamon D et al (2018)⁴⁴ realizaron el reporte del análisis preliminar de los resultados del estudio **MONALESSA-3**, un estudio internacional de fase III, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para evaluar ribociclib más fulvestrant en pacientes con cáncer de mama avanzado HR (+) / HER2 (-) que no habían recibido tratamiento previo en el entorno avanzado o habían recibido hasta una línea de terapia endocrina previa para la enfermedad avanzada.

Los pacientes (mujeres postmenopáusicas y hombres) fueron asignados aleatoriamente en una proporción de dos a uno para recibir ribociclib más fulvestrant o placebo más fulvestrant. La asignación aleatoria se estratificó por la presencia o ausencia de metástasis pulmonares o hepáticas y terapia endocrina previa (sin tratamiento previo en el entorno avanzado y hasta una línea de terapia endocrina para la enfermedad avanzada). El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, muerte o interrupción por cualquier otro motivo. Se permitieron modificaciones de la dosis de ribociclib, incluida la interrupción y hasta dos reducciones de la dosis, para controlar los eventos adversos (EA). No se permitieron modificaciones de la dosis de fulvestrant.

El desenlace primario fue la SLP evaluada localmente. Para respaldar este resultado, un comité de revisión independiente cegado (BIRC) realizó una evaluación central de la SLP en un subgrupo de pacientes seleccionado al azar. Los desenlaces secundarios incluyeron sobrevida global (SG), tasa de respuesta global (ORR), tasa de beneficio clínico, seguridad y tolerabilidad. El análisis primario de SLP se debía realizar después de observar aproximadamente 364 eventos locales de SLP para detectar HR= 0,67 con una potencia del 95% y un nivel de significación unilateral del 2,5%. Se programaron dos análisis intermedios de SG, el primero en el momento del análisis de SLP) y un análisis final. Los análisis de eficacia se realizaron en el conjunto de todos los pacientes asignados al azar y los de seguridad con los pacientes que recibieron al menos una dosis de cualquier tratamiento del estudio y presentaron al menos una evaluación de seguridad post-basal.

Los principales resultados fueron los siguientes:

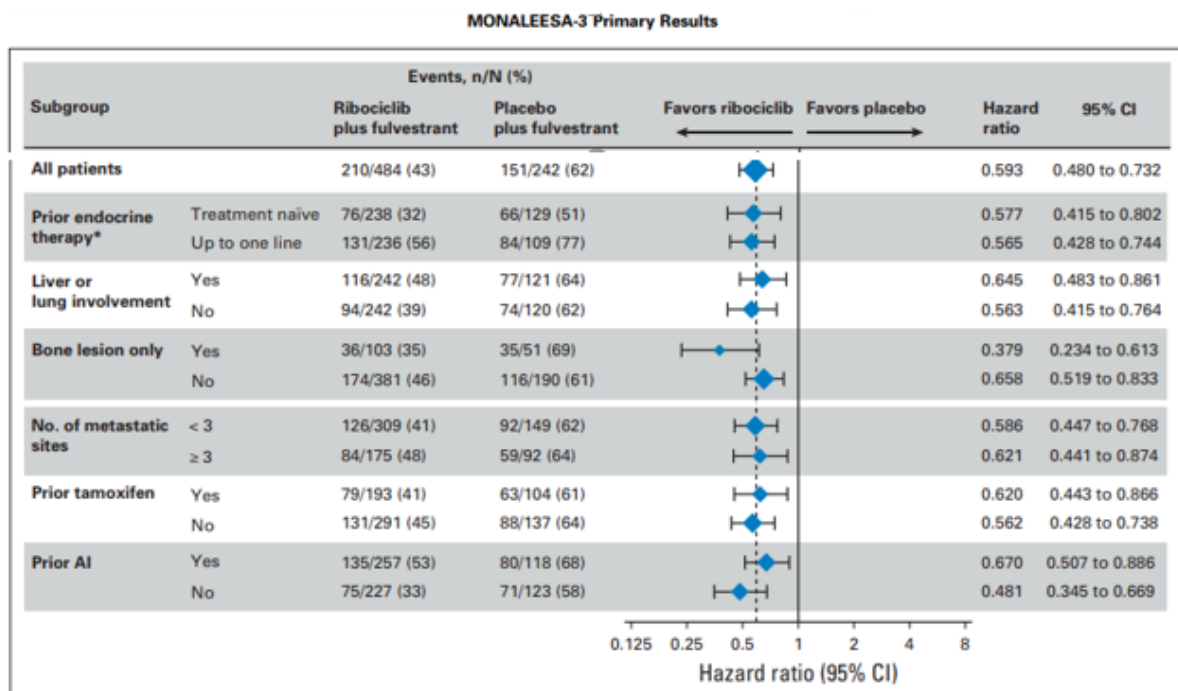
Población de estudio:

- De los 726 pacientes enrolados durante un año, 484 recibieron ribociclib más fulvestrant y 242 placebo más fulvestrant.
- La mediana de tiempo de seguimiento desde la asignación aleatoria hasta el corte de los datos fue de 20,4 meses.
- Un total de 354 pacientes no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada, y 372 pacientes habían recibido hasta una línea de terapia endocrina previa para la enfermedad avanzada.
- Al 3 de noviembre de 2017, el 42,1% de los pacientes del grupo de ribociclib más fulvestrant y 31,4% de los pacientes del grupo de placebo más fulvestrant seguían recibiendo tratamiento.
- Las razones más comunes para la interrupción del tratamiento fue la progresión de la enfermedad, en el grupo de ribociclib más fulvestrant fue del 39,9% y en el grupo placebo más fulvestrant de 58,7%, el porcentaje de EA fue 8,5% y 4,1% respectivamente.

⁴⁴ Slamon D, Neven P, Chia S, Fasching P, De Laurentiis M and et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol 36:2465-2472. 2018. American Society of Clinical Oncology

Sobrevida Libre de Progresión (SLP):

- En el punto de corte de los datos, se habían producido 210 eventos de SLP en el grupo de ribociclib más fulvestrant y 151 en el de placebo más fulvestrant.
- La mediana de SLP fue de 20,5 meses (IC del 95%, 18,5 a 23,5 meses) y 12,8 meses (IC del 95%, 10,9 a 16,3 meses), respectivamente
- El HR=0,593 (IC del 95%, 0,480 a 0,732); p= 0,001.
- Los análisis de SLP realizado por el BIRC respaldaron los resultados primarios de eficacia. En el 40% de los pacientes asignados al azar (n = 290) incluidos en la revisión del BIRC, el HR de SLP fue de 0.492 (IC del 95%, 0.345 a 0.703).
- La SLP en análisis de subgrupos preespecificados fue el siguiente
 - Según tratamiento recibido
 - Sin tratamiento previo HR=0.577 (IC del 95%, 0.415 a 0.802)
 - Hasta una terapia endocrina HR= 0,565 (IC del 95%, 0.428 a 0.744)
 - Según presencia o ausencia de metástasis hepática o pulmonar
 - Con metástasis HR= 0.645 (IC del 95% 0.483 a 0.861)
 - Sin metástasis HR=0.563 (IC del 95% 0.415 a 0.764)
- En la siguiente tabla se presenta el análisis de subgrupo preespecificados. En el subgrupo asiático de pacientes debido al pequeño tamaño de la muestra y al número limitado de eventos, HR del efecto del tratamiento debe interpretarse con precaución.



Sobrevida Global (SG)

- En este primer análisis de SG provisional planificado, los datos fueron inmaduros (fracción de información del 34%).
- Se observó 14.5 % (70) de muertes en el brazo de ribociclib más fulvestrant y 20.7% (50) en el brazo de placebo más fulvestrant,
- Los resultados no cruzaron el límite de parada preespecificado de O'Brien-Fleming.
- La RRO fue 32,4% (IC del 95%, 28,3% a 36,6%) y 21,5% (IC del 95%, 16,3% a 26,7%) para los brazos de ribociclib más fulvestrant y placebo más fulvestrant, respectivamente, en todos los pacientes (p= 0,001) y entre los pacientes con enfermedad medible al inicio del estudio fue del 40,9% (IC del 95%, 35,9% a 45,8%) y 28,7% (IC del 95%, 22,1% a 35,3%), respectivamente, (p = 0,003).

Slamon D et al (2020)⁴⁵ realizaron el reporte de los resultados del segundo análisis intermedio de SG especificado por el protocolo y un análisis actualizado de la SLP.

Los resultados de SLP de este análisis son solo descriptivos. La SG fue un desenlace secundario especificado por el protocolo. El número de pacientes necesarios para este ensayo se calculó sobre la base del desenlace principal de SLP. El análisis SLP evaluada por el investigador se realizó después de que 361 pacientes habían presentado progresión de la enfermedad o habían muerto en la fecha de corte de datos del 3 de noviembre de 2017. Se utilizó una estrategia de prueba jerárquica entre la SLP y SG para controlar el error de tipo I unilateral en 2,5%, y la SG se probaría solo si los resultados de SLP eran positivos. Se determinó que se necesitarían 351 muertes para que el estudio obtenga un poder estadístico del 85% para rechazar la hipótesis nula de que no hay diferencia en la SG entre los grupos del ensayo a favor de la eficacia de ribociclib más fulvestrant en comparación con placebo más fulvestrant, en un nivel de significancia general unilateral de 2.5%.

Sobre la base de la diferencia significativa en la SLP entre los dos grupos, el primer análisis intermedio planificado de la SG se realizó al mismo tiempo y se basó en 120 muertes (aproximadamente el 34% del total de 351 muertes). Esos resultados no cruzaron el límite de parada de Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) preespecificado de un umbral de valor p de 0,00013. El segundo análisis intermedio de la SG se planificó después de que hubieran ocurrido aproximadamente 263 muertes (75% del total de 351 muertes). Sobre la base del número observado de muertes en el momento de este segundo análisis intermedio, el umbral del valor de p fue de 0,01129. El análisis subgrupos incluyó pacientes que recibieron terapia de primera línea y pacientes que recibieron terapia de segunda línea más aquellos con recaída temprana (dentro de los 12 meses posteriores a la finalización de la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante). Durante el seguimiento de supervivencia, se realizaron análisis descriptivos que se definieron según la línea de tratamiento para la SLP, análisis exploratorios de SLP2 y el tiempo hasta la primera quimioterapia posterior.

Los principales resultados fueron los siguientes

Población de estudio

- Un total de 726 pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2: 1 al grupo de ribociclib (484 pacientes) o al grupo de placebo (242 pacientes).
- En la fecha de corte para este análisis de SG, el 25% (121/484) pacientes en el grupo de ribociclib y el 13.2% (32/242) pacientes en el grupo de placebo estaban recibiendo tratamiento de prueba.
- La mediana de duración del seguimiento para todos los pacientes fue de 39,4 meses (mínimo, 35,8 meses) y la mediana de duración del tratamiento fue de 15,8 meses en el grupo de ribociclib y de 12,0 meses en el grupo de placebo.

Sobrevida Global (SG)

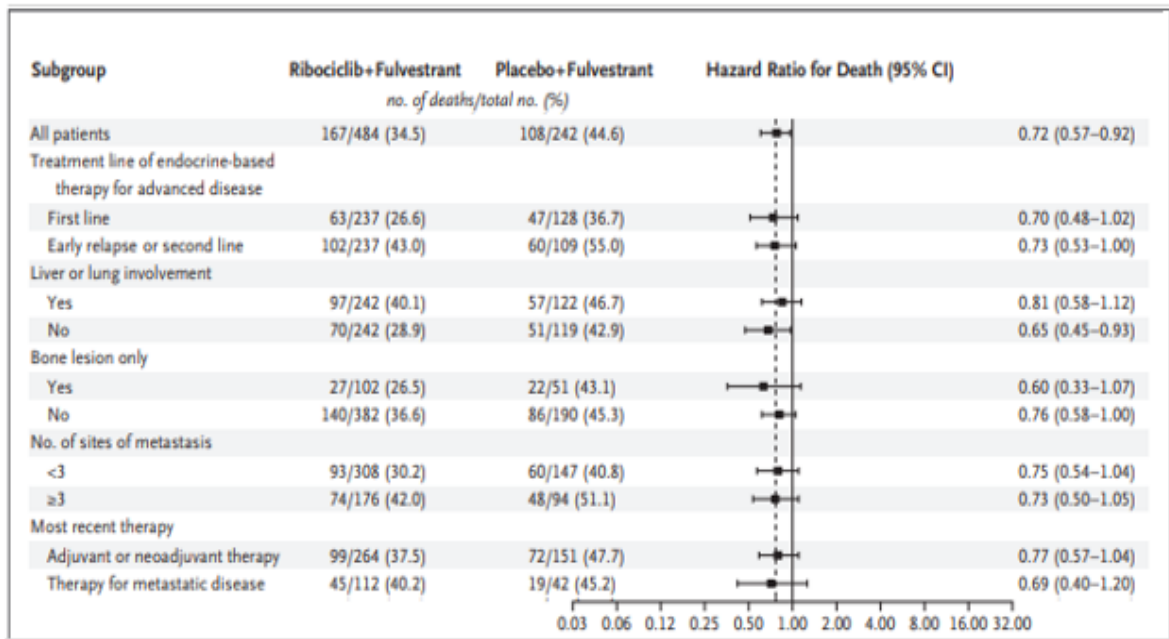
- En la fecha de corte de datos, se reportaron 275 muertes. En el grupo de ribociclib se produjeron 34.5% (167/484) muertes y en el grupo de placebo 44.6% (108/242).
- La SG a los 42 meses fue de 57.8% (IC del 95%, 52.0 a 63.2) en el grupo de ribociclib y del 45,9% (IC del 95%, 36.9 a 54.5) en el grupo de placebo.
- El HR de muerte = 0,72 (IC del 95%, 0,57 a 0,92).
- El valor de p de la prueba de rango logarítmico estratificado unilateral, 0,00455, cruzó el límite de parada de O'Brien-Fleming preespecificado para afirmar una eficacia superior de ribociclib sobre placebo.

⁴⁵ Slamon D, Neven P, Chia S, Fasching P, De Laurentiis M and et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2020; 382:514-24

Análisis de subgrupos

Según la línea de tratamiento:

- Primera línea. - De los 365 pacientes que recibieron el tratamiento el 26.6% (63/237) pacientes en el grupo de ribociclib y el 36.7% (47/128) pacientes en el grupo de placebo fallecieron.
 - La SG estimada a los 42 meses entre los pacientes que recibieron el tratamiento del ensayo como terapia de primera línea fue del 66,9% (IC del 95%, 58,7 a 73,9) en el grupo de ribociclib y del 56,3% (IC del 95%, 44,2 a 66,8) en el grupo placebo.
 - HR de muerte fue igual a 0.70; (IC del 95%, 0.48 a 1.02) sin significancia estadística.
- Segunda línea. - De los 346 pacientes que recibieron el tratamiento del ensayo como terapia de segunda línea o que presentaron una recaída temprana, el 43,0% (102/237) en el grupo de ribociclib y el 55,0% (60 /109) en el grupo de placebo murieron.
 - La mediana de SG en este subgrupo fue de 40,2 meses en el grupo de ribociclib y de 32,5 meses en el grupo placebo
 - HR de muerte fue igual a 0.73 (IC del 95%, 0,53 a 1,00) sin significancia estadística.



Supervivencia Libre de Progresión (SLP)

- Una actualización descriptiva indicó que los resultados de SLP fueron consistentes con los del análisis primario.
- La mediana de SLP en el subgrupo de pacientes que recibieron el tratamiento del ensayo como terapia de primera línea, que no se había alcanzado en informe primario, 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
- El HR fue de 0.55; (IC del 95%, 0,42 a 0,72) para la progresión de la enfermedad o la muerte

Palbociclib más fulvestrant vs fulvestrant más placebo en 2da línea

Turner N et al (2015)⁴⁶ realizaron el reporte del primer análisis intermedio de los resultados del estudio **PALOMA 3**, un estudio de fase 3, doble ciego, diseñado con la finalidad de evaluar la seguridad y eficacia de la combinación palbociclib y fulvestrant en mujeres premenopáusicas o posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con RH (+) que progresaron durante el tratamiento con terapia endocrina.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 para recibir palbociclib y fulvestrant o placebo y fulvestrant. Las pacientes premenopáusicas o perimenopáusicas recibieron goserelina durante el tratamiento del estudio, comenzando al menos 4 semanas antes de la aleatorización y continuando cada 28 días. La aleatorización se estratificó según la presencia o ausencia de metástasis visceral, el estado menopáusico al momento del ingreso al estudio y la sensibilidad a la terapia endocrina previa. El tratamiento continuó hasta una demostración objetiva de progresión de la enfermedad. Se permitió la reducción de la dosis diaria de palbociclib o placebo debido a eventos adversos por etapas (hasta 100 mg, luego 75 mg y luego 75 mg en un programa de 2 semanas con y 2 semanas sin tratamiento), según los criterios definidos en el protocolo del estudio. No se permitió la reducción de la dosis de fulvestrant.

El desenlace principal fue la SLP evaluada por el investigador. Entre los desenlaces secundarios se incluyeron la SG, respuesta objetiva, resultados informados por el paciente y seguridad de los tratamientos. La medida de respuesta de los resultados informados por el paciente incluyó puntuaciones de calidad de vida relacionadas con la salud mediante cuestionario EQ-5D de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC), el módulo básico de calidad de vida (QLQ-C30) y módulo de cáncer de mama EORTC (QLQ-BR23).

Se estimó que se requerirían 238 eventos de progresión o muerte en los dos grupos de tratamiento para obtener un poder estadístico del estudio del 90% y un HR de 0.64 que representa una mejora del 56% en la SLP (media [6,00 meses frente a 9,38 meses]) con un nivel de significación unilateral de $\alpha = 0,025$. Se planificó un análisis intermedio para la interrupción temprana del estudio debido a la eficacia después de que se observaran aproximadamente el 60% de los eventos de SLP en la población total, con el uso de un límite de eficacia de Haybittle-Peto preespecificado ($\alpha = 0,00135$) para análisis intermedio. La evaluación de los resultados de SLP se realizó con el uso de un enfoque de auditoría que incluía una revisión central ciega, independiente, en un subgrupo de pacientes seleccionados al azar (aproximadamente el 40% después de completar la inscripción), para garantizar que la medida de respuesta primaria evaluada por el investigador sea exacta.

Los principales resultados fueron los siguientes:

Población de estudio

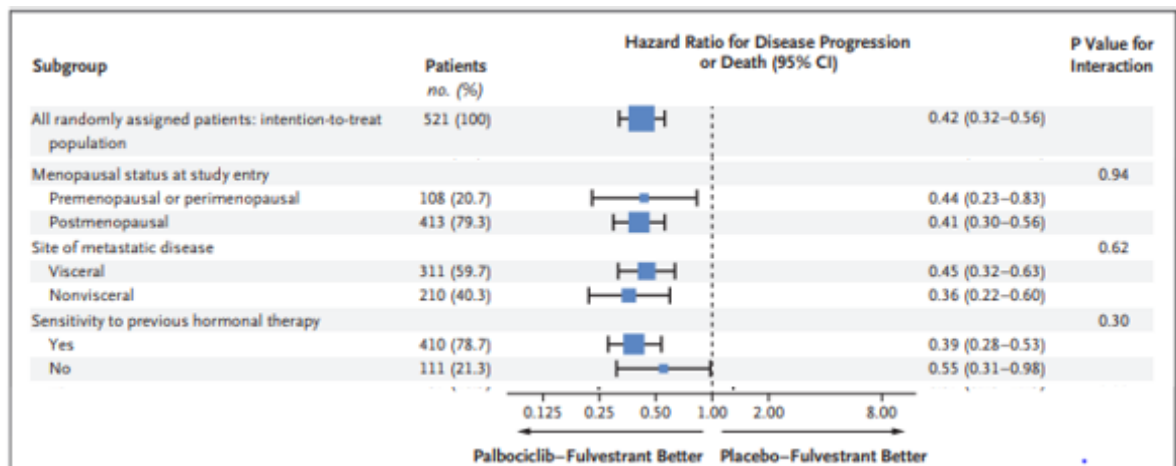
- Se incluyeron 521 pacientes de 144 centros en 17 países que fueron asignados aleatoriamente a palbociclib y fulvestrant (347 pacientes) o placebo y fulvestrant (174 pacientes).
- A la fecha de corte de datos, 5 de diciembre de 2014, se observó:
 - Eventos de progresión de la enfermedad o muerte en el 37.4% (195/521) de población total de estudio. En el grupo de palbociclib-fulvestrant en el 24.9% (102/347) y en el grupo de placebo-fulvestrant con aleatorización 2: 1) en el 54.4% (93/174)

⁴⁶ Turner N, Ro J, André F, Loi S, Verma S. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. The New England Journal of Medicine. Published on June 1, 2015.

- Continuaban recibiendo tratamiento el 60.1% (313/521) de la población total de estudio, En el grupo de palbociclib fulvestrant el 68,6% (238/347) de los pacientes y en el grupo de placebo-fulvestrant el 43,1% (75/174).
- De la fecha de corte de datos, con menos de 24 semanas de seguimiento:
 - Continuaron recibiendo tratamiento del estudio el 31,7% (165/521) de los pacientes de la población total de estudio. El 35,7% (124/347) en el grupo de palbociclib-fulvestrant y 23,6% (41/174) en el grupo de placebo-fulvestrant).
- La mediana de duración del seguimiento fue de 5,6 meses.

Sobrevida Libre de Progresión (SLP)

- La mediana de SLP fue de 9,2 meses (IC del 95%, 7,5 a no estimable) con palbociclib-fulvestrant y 3,8 meses (IC del 95%, 3,5 a 5,5) con placebo-fulvestrant
- El HR para la progresión de la enfermedad o la muerte fue de 0.42 (IC del 95%, 0.32 a 0,56; $p < 0,001$).
- En el 40% (211/521) de los pacientes que fueron seleccionados para la revisión independiente la mediana de SLP no fue estimable con palbociclib-fulvestrant. Para placebo-fulvestrant fue de 3.7 meses (IC del 95%, 3.4 a 7.2). El HR para la progresión de la enfermedad o muerte fue de 0.27; IC del 95%, 0.16 a 0.46; $p < 0,001$).
- En el análisis de subgrupos la SLP según la presencia o ausencia de metástasis visceral ($p=0.62$), el estado menopáusico al momento del ingreso al estudio ($p=0.94$) y sensibilidad a la terapia endocrina previa ($p=0.30$) entre los dos grupos de tratamiento, no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Los resultados se muestran en la siguiente tabla



Sobrevida Global (SG)

- En el momento del análisis intermedio, los datos sobre la SG fueron inmaduros, con un 5.4% (28/521) de muertes en la población total de estudio.
- En el grupo de palbociclib-fulvestrant se produjeron el 5.5% (19/347) muertes y en el grupo de placebo fuvestrant el 5.2% (9/174).

Calidad de vida global

- La calidad de vida global se mantuvo en general con palbociclib fulvestrant, pero se deterioró significativamente con placebo-fulvestrant (cambio general medio desde el inicio en la puntuación QLQ-C30 [rango, 0 a 100, con puntuaciones más altas que indican una calidad de vida más alta], -0,9 puntos frente a -4,0 puntos; $p = 0,03$).
- Los pacientes que recibieron palbociclib mostraron una mejora significativa desde el inicio en el funcionamiento emocional en comparación con los pacientes que recibieron placebo 2,7 puntos frente a -1,9 puntos; $p = 0,002$)

Cristofanilli et al, (2016)⁴⁷ realizaron el reporte de los resultados finales del estudio PALOMA-3, con un seguimiento extendido, además de varios aspectos de la resistencia endocrina y el efecto del estado mutacional de PIK3CA plasmático mediante el ADN libre circulante (cfDNA).

El desenlace principal fue la SLP evaluada por el investigador. Los desenlaces secundarios de la eficacia fueron la respuesta objetiva confirmada, beneficio clínico, biomarcadores de tejido tumoral, incluidos genes (mutaciones de PIK3CA entre otros), proteínas (expresión cuantitativa de receptores de estrógeno y progesterona entre otros), expresión de ARN; y seguridad que incluye tipo, incidencia y gravedad de los eventos adversos. Otros desenlaces secundarios predeterminados incluyeron SG y resultados informados por el paciente.

Los análisis estadísticos de este reporte se basaron en datos actualizados, con una fecha de corte del 16 de marzo de 2015, después de que se alcanzaron 259 eventos de supervivencia sin progresión para respaldar los resultados del análisis intermedio inicial. Debido a que todos los resultados de los análisis estadísticos (incluidos los valores de p) son posteriores al punto de corte predefinido, son exploratorios. La inscripción de pacientes para el estudio PALOMA-3 se completó antes de que se tomara la decisión del IDMC sobre el análisis intermedio. Por lo tanto, este reporte contiene todos los datos (hasta el 16 de marzo de 2015) de los pacientes inscritos en el ensayo para los análisis por intención de tratar. La SLP se comparó entre los grupos de tratamiento en la población general con una prueba de rango logarítmico estratificado por la presencia o ausencia de enfermedad visceral y la sensibilidad a la terapia endocrina previa.

Los principales resultados fueron los siguientes:

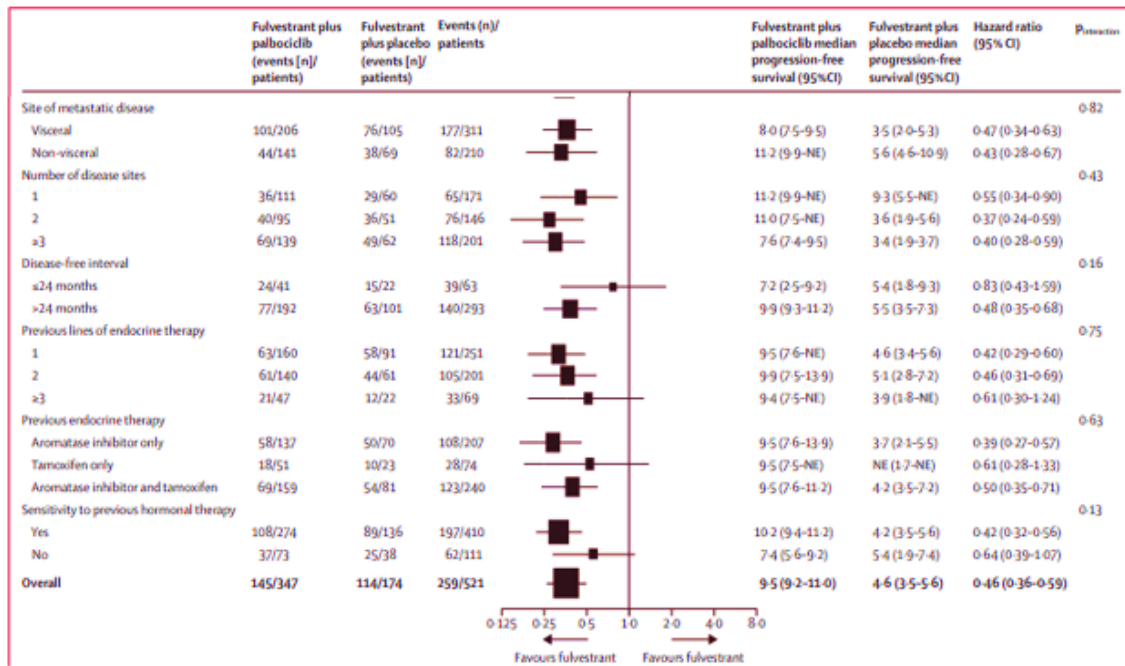
Población de estudio

- La inscripción al estudio está cerrada y el seguimiento de la SG está en curso.
- Al 16 de marzo de 2015, habían ocurrido 49.7% (259/521) eventos de SLP en el total de la población de estudio, 41.8% (145/347) eventos en el grupo de palbociclib más fulvestrant y 65.5% (114/174) eventos en el grupo de control (fulvestrant más placebo).
- La mediana de seguimiento fue de 8,9 meses (IQR 8,7-9,2),
- El 55% (191/347) pacientes en el grupo de palbociclib más fulvestrant y 29 % (51/174) pacientes en el grupo de control permanecieron en tratamiento.
- El 37% (128/347 pacientes) interrumpieron el tratamiento debido a la progresión de la enfermedad en el grupo de fulvestrant más palbociclib en comparación con 61% (107/174 pacientes) en el grupo control.

Sobrevida Libre de Progresión

- La mediana de SLP fue de 9,5 meses (IC del 95%: 9,2 a 11,0) en el grupo de fulvestrant más palbociclib en comparación con 4,6 meses (de 3,5 a 5,6) en el grupo control.
- El HR =0.46 (IC 95% 0.36–0.59; bilateral p <0 · 0001) en el análisis por intención de tratar por evaluación del investigador.
- En el análisis de subgrupos preespecificados según la presencia o ausencia de enfermedad visceral (p=0.82) y la sensibilidad a la terapia endocrina previa (p=0.13), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento. En la siguiente tabla se muestran estos resultados y otros análisis de subgrupos no preespecificados.

⁴⁷ Cristofanilli M, Turner N, Bondarenko I, Ro J, Ah Im S. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 425–39



Turner NC et al (2018)⁴⁸ informan los resultados de un análisis preespecificado del ensayo PALOMA-3 en el que evaluaron el efecto de palbociclib sobre la supervivencia global y la eficacia de las terapias administradas después de la progresión de la enfermedad.

El análisis final planificado de SG se realizó después de alcanzar aproximadamente el 60% de madurez de los datos (es decir, cuando se había producido la muerte en el 60% de los 521 pacientes que habían sido aleatorizados), con un análisis intermedio de SG realizado en el momento del análisis intermedio de SLP cuando se habían producido 28 muertes, y un análisis intermedio realizado cuando se habían producido 112 muertes. La supervivencia global media se estimó con el uso del método de Kaplan-Meier con estratificación según la presencia o ausencia de sensibilidad a la terapia endocrina previa y la presencia o ausencia de metástasis viscerales en la aleatorización en la población por intención de tratar.

Los principales resultados fueron los siguientes:

Sobrevida Global

- Los datos fueron analizados en la fecha de corte del 13 de abril de 2018, en ese momento la mediana de seguimiento fue de 44,8 meses y la madurez de datos fue del 60% (310/ 521) de muerte en la población total de estudio. Se produjeron el 57.9% (201/347) de muertes en el grupo de palbociclib-fulvestrant y el 62.6% (109/174) muertes en el grupo de placebo-fulvestrant.
- La mediana de SG fue de 34,9 meses (IC del 95%, 28,8 a 40,0) en el palbociclib grupo de fulvestrant y 28,0 meses (IC del 95%, 23,6 a 34,6) en el grupo de placebo-fulvestrant.
- El cociente de riesgos instantáneos estratificado para la muerte (HR) fue de 0,81 (IC del 95%, 0,64 a 1,03; p = 0,09).
- El HR no estratificado fue de 0,79 (IC del 95%, 0,63 a 1,00).
- La tasa estimada de SG a los 3 años en el análisis de Kaplan-Meier fue del 50% (IC del 95%, 44 a 55) en el grupo de palbociclib-fulvestrant y del 41% (IC del 95%, 33 a 48) en el grupo de placebo-fulvestrant grupo.

⁴⁸ Turner N.C, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2018; 379:1926-36.

El análisis de subgrupos se realizó según tres factores de estratificación preespecificados que incluyeron los siguientes:

1) Presencia o ausencia de sensibilidad a la terapia endocrina previa

- Con sensibilidad documentada a la terapia endocrina previa en 410 pacientes
 - o La mediana de SG fue de 39,7 meses (IC del 95%, 34,8 a 45,7) en el grupo de palbociclib-fulvestrant y 29,7 meses (IC del 95%, 23,8 a 37,9) en el grupo de placebo-fulvestrant.
 - o El HR= 0,72; IC del 95%, 0,55 a 0,94.
- Sin sensibilidad documentada a la terapia endocrina previa (también conocida como resistencia endocrina intrínseca) en 111 pacientes
 - o La mediana de SG fue de 20,2 meses (IC del 95%, 17,2 a 26,4) en el grupo de palbociclib-fulvestrant y 26,2 meses (IC del 95%, 17,5 a 31,8) en el grupo placebo-fulvestrant.
 - o El HR = 1,14; IC del 95%, 0,71 a 1,84; p = 0,12 para la interacción.

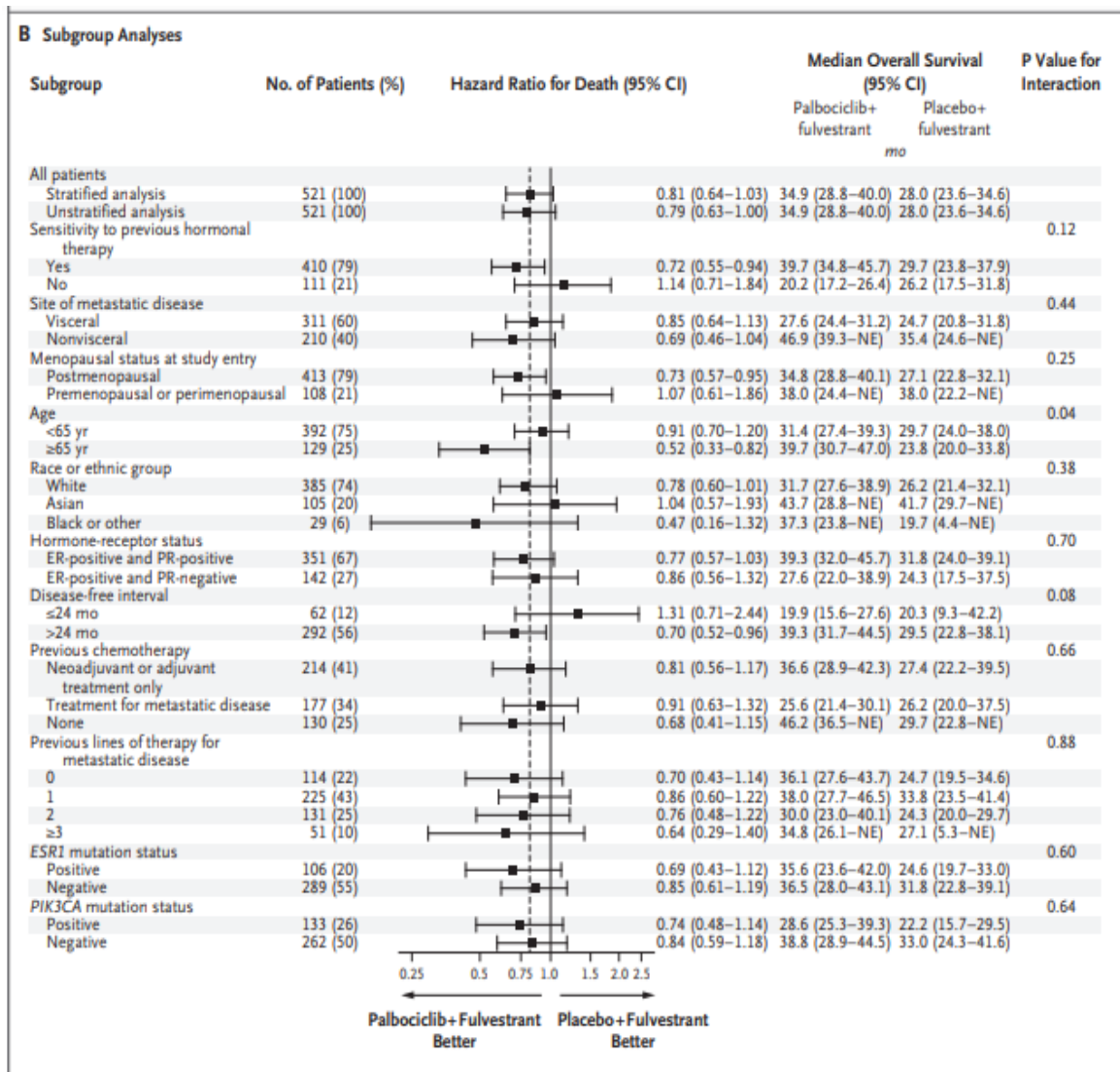
En el análisis actualizado de PALOMA-3, que se realizó en un punto de corte de datos del 23 de octubre de 2015, los pacientes con sensibilidad a la terapia previa presentaron SLP de 7.8 meses más larga en el grupo de palbociclib-fulvestrant que en el de placebo-fulvestrant (HR = 0.46; IC del 95%, 0.36 a 0.59), mientras que los pacientes con resistencia endocrina intrínseca presentaron SLP que fue de 2,3 meses más larga (HR=0.69; IC del 95%, 0.43 a 1,09)

2) Presencia o ausencia de enfermedad metastásica visceral

- Con enfermedad metastásica visceral en 311 pacientes
 - o La mediana de SG fue de 27,6 meses (IC del 95%, 24.4 a 31.2) en el grupo de palbociclib-fulvestrant y de 24.7 meses (IC del 95%, 20.8 a 31.8) en el grupo de placebo-fulvestrant
 - o HR de muerte= 0,85; IC del 95%, 0.64 a 1.13.
- Sin enfermedad metastásica visceral en 211 pacientes
 - o La mediana de SG fue de 46,9 meses (IC del 95%, 39.3 a no se pudo estimar) en el grupo de palbociclib-fulvestrant y 35,4 meses (IC del 95%, 24.6 a no se pudo estimar) en el grupo placebo-fulvestrant
 - o HR= 0,69; IC del 95%, 0.46 a 1.04; p = 0.44 para la interacción).

3) Estado menopáusico en 413 pacientes.

- Mujeres posmenopáusicas
 - o La mediana de SG fue de 34,8 meses (IC del 95%, 28.8 a 40.1) en el grupo de palbociclib fulvestrant y de 27.1 meses (IC del 95%, 22.8 a 32.1) en el grupo de fulvestrant placebo
 - o HR de muerte, 0.73; IC del 95%, 0,57 a 0,95).
- Premenopáusicas o perimenopáusicas en 108 pacientes
 - o La mediana de SG fue de 38.0 meses (IC del 95%, 24.4 a no se pudo estimar) en el grupo de palbociclib-fulvestrant y 38.0 meses (IC del 95%, 22.2 a no se pudo estimar) en el grupo placebo fulvestrant
 - o HR=1,07; IC del 95%, 0.61 a 1.86; p = 0.25 para la interacción.



Abemaciclib más fulvestrant vs fulvestrant más placebo en 2da línea

Sledge W et al, (2017)⁴⁹ realizaron el reporte de los resultados del estudio **MONARCH 2** un estudio de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado en 142 centros de 19 países, con la finalidad de evaluar la seguridad y eficacia de abemaciclib más fulvestrant en comparación con placebo más fulvestrant, para el tratamiento en mujeres con cáncer de mama avanzado (inoperable LA o CMM) HR+/- HER2- que progresó mientras recibía TE previa.

El desenlace primario fue la SLP evaluada por el investigador. Los desenlaces secundarios incluyeron tasa de respuesta objetiva (ORR), duración de la respuesta, tasa de beneficio clínico (RBC) seguridad y tolerabilidad. Entre otros desenlaces secundarios se incluyeron supervivencia global (SG), calidad de vida.

El estudio se diseñó para comparar la SLP de abemaciclib más fulvestrant al de placebo más fulvestrant. Inicialmente se planeó inscribir a 450 pacientes en la población por intención de tratar (ITT). Sin embargo, después de un cambio en la dosis inicial del fármaco del estudio de 200 mg a 150 mg, el tamaño de la muestra se incrementó a 630

⁴⁹ Sledge G, Masakazu T, Neven P, Sohn J, MD; Inoue K and et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy

pacientes para asegurar que al menos 450 pacientes estuvieran inscritos en la dosis de 150 mg. Los análisis estadísticos para la SLP evaluada por el investigador se realizaron en la población por ITT, que incluyó a todos los pacientes independientemente de la dosis inicial.

Se planificaron análisis de sensibilidad 1) solo pacientes inscritos después del cambio en la dosis inicial, 2) progresión evaluada sobre la base de una revisión central independiente y cegada. El desenlace principal, SLP, fue evaluada por el investigador, mediante una prueba de rango logarítmico estratificada por el sitio metastásico y la resistencia a la TE. El análisis final se planificó luego que ocurrieran 378 eventos de SLP, para proporcionar aproximadamente un 90% de potencia asumiendo un $HR=0,703$ con un alfa unilateral de 0,025, que corresponde a una mejora de 2,75 meses sobre la verdadera mediana de SLP para el brazo de control de 6,5 meses. Se planificó un análisis intermedio de eficacia para el 70% de los eventos de SLP. El control para el criterio de valoración secundario SG se mantuvo mediante un enfoque de prueba jerárquico.

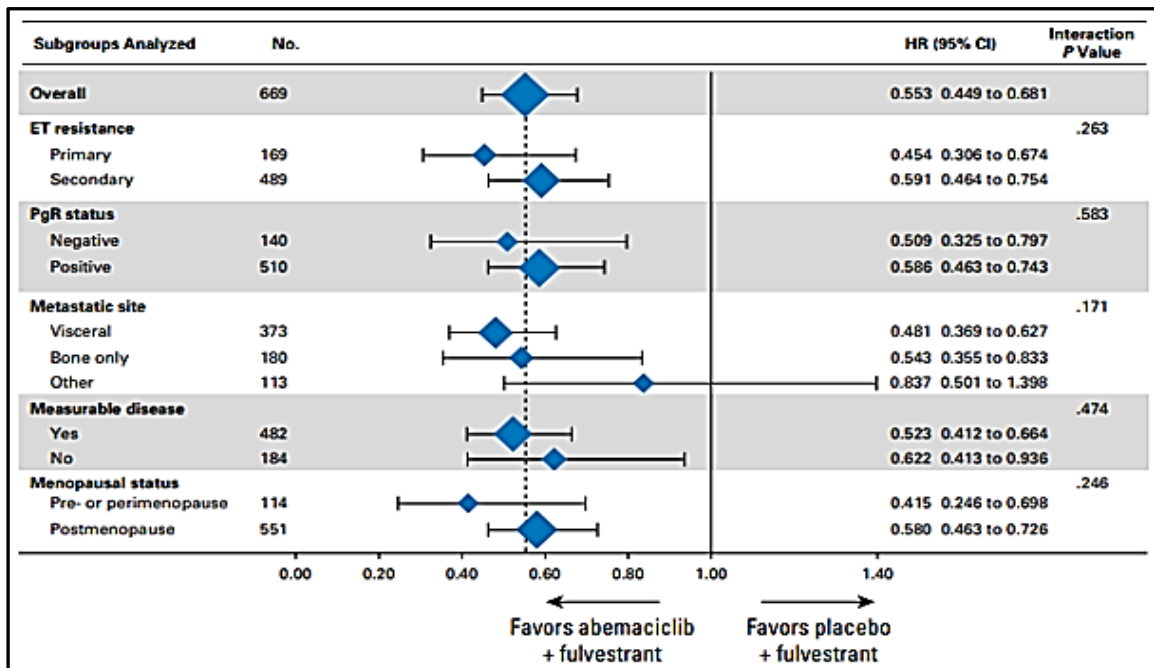
Los principales resultados fueron los siguientes:

Pacientes incluidos en estudio

- Se asignaron al azar 669 pacientes para recibir abemaciclib más fulvestrant (n=446) o placebo más fulvestrant (n= 223).
- Al inicio del estudio, 373 pacientes (55,8%) presentaban enfermedad visceral y 180 (26,9%) enfermedad sólo ósea.
- Un total de 169 pacientes (25,3%) presentaron resistencia primaria a la TE y 18 (2,7%) tenían enfermedad localmente avanzada.
- 140 (20,9%) pacientes eran receptores de progesterona negativos.
- La mayoría de los pacientes ingresaron al estudio después de progresar mientras recibían TE previa (el 8.8% de los pacientes progresaron dentro de los 12 meses posteriores a la finalización de la terapia adyuvante)

Sobrevida Libre de Progresión (SLP)

- En la población ITT, se presentaron 379 eventos de SLP (progresión documentada o muerte sin progresión documentada) 49.8% (n = 222) en el brazo de abemaciclib más fulvestrant y 70,4% (n=157) en el brazo de control.
- La mediana de seguimiento fue de 19,5 meses.
- La mediana de SLP en el grupo de abemaciclib más fulvestrant fue de 16.4 meses en comparación con 9,3 meses en el grupo de control
- $HR=0,553$ (IC del 95%, 0.449 - 0,681 p= 0.001).
- Un análisis central ciego demostró resultados de SLP consistentes ($HR=0.460$; IC del 95%, 0.363 a 0.584 p=0,001).
- Un análisis de sensibilidad que incluyó solo a los pacientes incluidos después del cambio en la dosis inicial fue consistente con el análisis ITT ($HR= 0,588$; IC del 95%, 0. 458 a 0,754).
- La adición de abemaciclib a fulvestrant mejoró la SLP en todos los subgrupos de pacientes.



Sobrevida Global

- En el momento del corte de los datos, los resultados de SG aún no estaban maduros, con 85 muertes (19,1%) en el brazo de abemaciclib y 48 (21,5%) en el brazo de placebo.

Sledge W et al (2020)⁵⁰ presentaron el análisis de SG provisional planificado previamente del ensayo MONARCH 2 con una madurez aproximada del 77% (338 eventos de SG de los 441 episodios planificados).

La aleatorización se estratificó por sitio metastásico (visceral, solo hueso u otro) y resistencia a la ET (primaria o secundaria).

El desenlace principal fue la SLP evaluada por el investigador. El desenlace secundario SG se analizó desde el momento de la aleatorización hasta la muerte.

Los principales resultados fueron los siguientes:

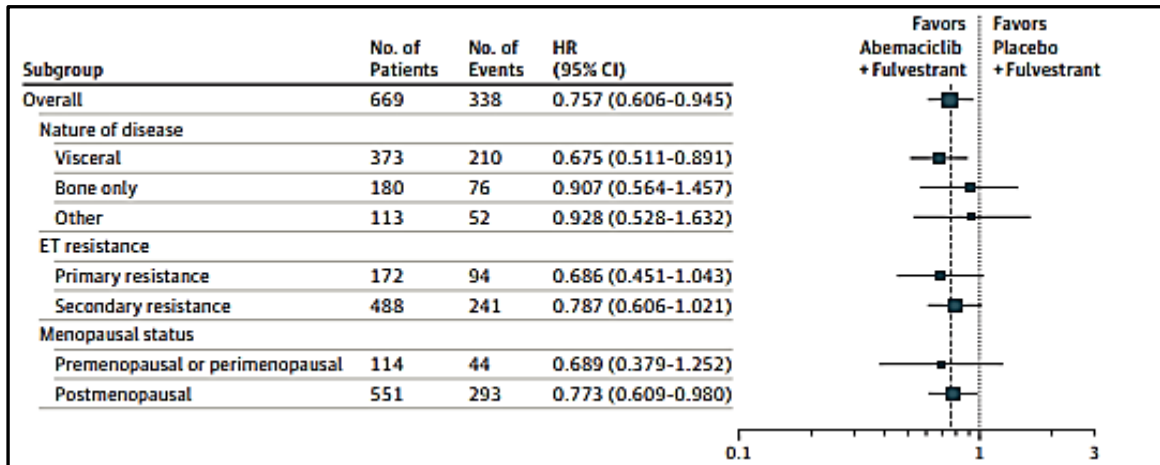
Sobrevida Global

- El límite para el análisis de datos de SG provisional fue el 20 de junio de 2019, momento en el que se habían producido 338 muertes entre 669 pacientes (abemaciclib, n=211; placebo, n=127).
- Mediana del tiempo de seguimiento: 47,7 meses.
- HR=0,757; IC del 95%, 0,606-0,945; p = 0,01.
- Mediana de SG: 46,7 meses en el grupo de abemaciclib y 37,3 meses en el grupo de placebo (diferencia 9,4 meses)

⁵⁰ Sledge G, Masakazu T, Neven P, Sohn J, MD; Inoue K and 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 A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020;6(1):116-124. Published online September 29, 2019 doi:10.1001/jamaoncol.2019.4782

Análisis de subgrupos:

- Sitio de metástasis =HR, 0,675 (IC del 95%, 0,511-0,891)
- Enfermedad sólo ósea = HR, 0,907 (IC 95%, 0,564-1,457)
- Otros sitios de enfermedad=HR, 0,928 (IC 95%, 0,528-1,632).
- Resistencia endocrina primaria HR= 0,686 (IC del 95%, 0,451-1,043)
- Resistencia endocrina secundaria HR=0,787 (IC del 95%, 0,606-1,021)
- Estado menopáusico HR= 0,689 (IC del 95%, 0,379-1,252)
- Estado peri pre menopáusicas y posmenopáusicas HR =0,773 (IC 95%, 0,609- 0,980)



c. Análisis agrupado

Gao J et al (2019)⁵¹ con la finalidad de investigar la eficacia de los inhibidores CDK4/6 en combinación con terapia endocrina estándar en subgrupos clínico-patológicos menos comunes de pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico, realizaron un análisis agrupado (AAG) de los ensayos clínicos aleatorizados presentados a la FDA en apoyo de las solicitudes de comercialización de los inhibidores CDK 4/6: abemaciclib, palbociclib y ribociclib.

En el AAG se plantearon dos hipótesis:

- La primera hipótesis: mayor beneficio relativo de la adición de los inhibidores CDK a la terapia endocrina en pacientes jóvenes (≤ 40 años) y en pacientes cuyos CM presentarán alguna de las siguientes características: negatividad del receptor de progesterona, intervalo SLP más corto, metástasis a distancia en diagnóstico (metastásico de novo), o metástasis viscerales, debido a que estas características a menudo se asocian con tumores biológicamente agresivos y disminución de la sensibilidad endocrina.
- La segunda hipótesis: menor beneficio relativo de la adición del inhibidor CDK debido a que las pacientes con cáncer de mama lobulillar o enfermedad metastásica sólo ósea responderían bien a la terapia endocrina sola, por lo tanto, no se beneficiarían con esta terapia.

Los resultados en relación a los inhibidores de CDK en combinación con Fulvestrant fueron los siguientes:

⁵¹ Gao J, Cheng J, Bloomquist E, Sanchez J, Wedam S and et al. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol* Published Online. December 16, 2019

Estudios incluidos

	CDKI agent	Hormonal therapy	Randomly assigned patients, n	Patient population in the locally advanced or metastatic setting	Primary endpoint	Secondary endpoints
MONARCH 2 ⁵	Abemaciclib	Fulvestrant	713	First-line, second-line, or later, postmenopausal women	Local investigator-assessed progression-free survival	Overall survival; objective response
PALOMA 3 ⁴	Palbociclib	Fulvestrant	521	Second-line or later, postmenopausal women*	Local investigator-assessed progression-free survival	Overall survival; objective response
MONALEESA 3 ¹⁰	Ribociclib	Fulvestrant	726	First-line, men and postmenopausal women	Local investigator-assessed progression-free survival	Overall survival; objective response

Table 1: Summary of CDKI registration trials included in the pooled analysis

Sobrevida Libre de Progresión

	Patients, n	Events, n/patients, N (%)		Hazard ratio*		Median† progression-free survival (95% CI‡), months		Difference in estimated median progression-free survival, months	
		CDKI plus endocrine therapy (%)	Placebo plus endocrine therapy (%)	Overall (95% CI)	Range in individual trials	CDKI plus endocrine therapy	Placebo plus endocrine therapy	Overall	Range in individual trials
All fulvestrant trials	1948	640/1296 (49%)	450/652 (69%)	0.58 (0.51-0.65)	0.50-0.61	--	--	7.4	6.8-7.8
Fulvestrant (first-line setting)	396	87/262 (33%)	70/134 (52%)	0.58 (0.42-0.80)	0.52-0.59	NE (22.4-NE)	18.6 (14.8-23.5)	NE	MNE in two trials
Fulvestrant (second-line and beyond setting)	1552	553/1034 (53%)	380/518 (73%)	0.56 (0.49-0.64)	0.50-0.61	--	--	6.9	5.5-7.3

CDKI=cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors. *Estimated by a Cox regression model with treatment as the only covariate. †Kaplan-Meier estimate, only reported for pooled trials in the first-line setting. ‡Brookmeyer-Crowley using a log-log transform. MNE=median not estimable. NE=not estimable.

Table 3: Progression-free survival across all pooled studies

Análisis de subgrupos

Los análisis de subgrupos no se informan para los ensayos combinados de fulvestrant por línea de tratamiento debido a la escasez de datos en el contexto de primera línea.

Sobrevida Global

No se informaron porque los datos estaban inmaduros

d. Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS)

Instituto Nacional para la Excelencia de la atención en salud (NICE)

Palbociclib en combinación con fulvestrant⁵²

- La evaluación de la eficacia clínica se realizó en base al estudio PALOMA 3 y concluyó que palbociclib con fulvestrant aumentó la supervivencia libre de progresión en comparación con fulvestrant, pero su efecto sobre la SG es actualmente incierto.
- Debido a que no hay ensayos directos que comparen palbociclib más fulvestrant con everolimus más exemestano, la compañía realizó un meta-análisis en red (NMA) para comparar la SLP y la SG entre los tratamientos utilizando un solo Hazard Ratio de cada ensayo, basada en el supuesto de riesgos proporcionales de que esto es constante en el tiempo.

⁵² National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. Technology appraisal guidance Published: 20 December 2017

- Debido a que esta suposición parecía no ser apropiada para algunos de los estudios en la red, la compañía modificó sus NMA para usar un método de polinomio fraccional. NICE estuvo de acuerdo con el principio del enfoque del polinomio fraccional, pero le preocupaba la incertidumbre y la plausibilidad clínica de los resultados de supervivencia relativa presentado por la empresa (HR modelados en función del tiempo). Debido a estas preocupaciones y la variabilidad de los resultados producidos por los diferentes modelos de polinomio fraccional, no se pudo seleccionar con seguridad el modelo de polinomio fraccional más adecuado para usar en las NMA en SLP y SG. En su lugar, se utilizó los datos de SG y SLP del brazo de placebo más fulvestrant de PALOMA-3 y los datos de supervivencia global agrupados de ambos brazos de PALOMA-3 para generar estimaciones de límite inferior de SLP y SG para everolimus plus exemestano.
- Los meta-análisis en red, tanto por el método de la compañía como el de NICE, que comparan palbociclib más fulvestrant con everolimus más exemestano son altamente inciertos.

Ribociclib más fulvestrant⁵³

- Para la evaluación de la eficacia clínica el comité se basó en los últimos reportes del estudio MONALEESA 3 (junio del 2019).
- En este reporte se observó que, después de un seguimiento de 46 meses, en el grupo de pacientes que habían recibido tratamiento endocrino previo (subpoblación B), la administración de ribociclib más fulvestrant aumentó la mediana de SLP en comparación con placebo más fulvestrant de 9,1 meses a 14,6 meses (HR= 0,57; IC del 95%: 0,43 a 0,74). La mediana de SG fue de 32,5 a 40,2 meses (HR = 0,73; IC del 95%: 0,53 a 1,00). El comité señaló que el límite superior del intervalo de confianza para la SG incluía 1, por lo que no podía considerarse estadísticamente significativo. Se acordó que cualquier prueba de significación debe interpretarse con precaución porque el estudio no tenía el poder estadístico adecuado para este subgrupo. Sin embargo, señaló que los intervalos de confianza se han reducido desde el recorte de datos de noviembre de 2017, lo que sugiere menos incertidumbre en el beneficio de SG.
- El comité concluyó que ribociclib más fulvestrant mejora la SLP y la SG, en comparación con placebo más fulvestrant. Sin embargo, señaló que el comparador más relevante es exemestano más everolimus, pero este no se usó como comparador en el ensayo.
- Para la SLP la compañía realizó NMA en el que utilizó datos de fulvestrant 500 mg de MONALEESA-3 como antecedente de fuente de información. NICE consideró que este enfoque era inapropiado porque podría dar lugar a sesgos de confirmación. Señaló que los resultados de todos los NMA de la compañía sugieren un beneficio numérico (pero no estadísticamente significativo) en la SLP para ribociclib más fulvestrant sobre los comparadores (fulvestrant, exemestano más everolimus y exemestano). NICE estaba seguro del beneficio de SLP para ribociclib más fulvestrant en comparación con los comparadores, pero la cuantificación del nivel exacto de este beneficio es incierta.
- NICE señaló que, si bien el NMA redujo la incertidumbre relacionada con los peligros proporcionales, sin embargo, aumentó la incertidumbre en general. Esto se debe a que se observó intervalos creíbles más amplios y había utilizado un previo informe de MONALEESA-3.
- NICE concluyó que los resultados de las NMA sugieren que ribociclib más fulvestrant tiene un beneficio numérico (aunque no estadísticamente significativo) en la SLP en comparación con fulvestrant solo, exemestano más everolimus y exemestano solo.

⁵³ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. Technology appraisal guidance Published: 20 December 2017

Abemaciclib más fulvestrant⁵⁴

En la evaluación de la efectividad clínica el comité, se basó en los resultados del estudio MONARCH 2, en los datos observacionales de la terapia sistémica contra el cáncer (SACT) y un meta-análisis en red.

MONARCH 2

En esta evaluación se consideraron los resultados actualizados del estudio MONARCH 2, reportados en junio del 2019, que incluyó 28 meses adicionales de seguimiento en comparación con la evaluación original, siendo los siguientes:

- La mediana de seguimiento fue de 47,70 meses.
- La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 16,87 meses con abemaciclib más fulvestrant en comparación con 9,27 meses con placebo más fulvestrant.
- La mediana de sobrevida global fue de 46,72 meses para abemaciclib más fulvestrant y de 37,25 meses para placebo más fulvestrant.

En este reporte se confirmó los resultados previos de SLP para la población total del ensayo. También se observó que abemaciclib más fulvestrant mejoró la SG en comparación con placebo más fulvestrant (HR= 0.757, 95% intervalo de confianza 0.606 a 0.945). Esta mejora en la SG, sin embargo, fue menor en el grupo posterior a la enmienda en comparación al grupo anterior a la enmienda. El fabricante explicó al comité que era probable que cualquier diferencia en los resultados observada al comparar subgrupos fuera el resultado de las diferencias en las características iniciales entre los subgrupos y la variación aleatoria.

En junio del 2019 se recopilaron más datos de los diferentes resultados clínicos entre los grupos antes y después de la enmienda que fueron inciertos. Esto se debió a que no se pudo determinar si las diferencias se debían a un efecto de dosis genuino, o al azar o desequilibrios iniciales.

El comité de NICE concluyó que abemaciclib más fulvestrant mejoraron la SLP en comparación con placebo más fulvestrant, sin embargo, la mejora en la SG fue menos segura en los datos del grupo posterior a la enmienda, que el comité prefirió que se usarán en los análisis.

Datos observacionales de SACT

El fabricante presentó a NICE datos de la observación de 876 personas de la base de datos de la terapia sistémica contra el cáncer (SACT) que recibieron abemaciclib más fulvestrant a través del Fondo de Medicamentos contra el Cáncer con los siguientes resultados

- La mediana de seguimiento fue de solo 4,4 meses.
- La duración media del tratamiento fue de 10,2 meses y no se alcanzó la SG
- Menos personas estaban vivas a los 12 meses después de recibir abemaciclib más fulvestrant en comparación con las que recibieron el tratamiento con abemaciclib en el estudio MONARCH 2.

NICE concluyó que los datos de SACT eran demasiado inmaduros y que los datos de efectividad clínica de MONARCH 2 eran más apropiados para la toma de decisiones.

⁵⁴ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Abemaciclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. Technology appraisal guidance Published: 27 February 2019 www.nice.org.uk/guidance/ta563

Meta-análisis en red (NMA)

Este estudio incluyó datos actualizados SG y SLP de MONARCH 2 de la población total del ensayo. Los resultados del NMA mostraron que abemaciclib más fulvestrant mejoraron la SG y SLP en comparación con exemestano más everolimus para la población total del ensayo.

NICE observó que la SG y SLP con abemaciclib más fulvestrant fue más corta en el grupo que recibió el tratamiento posterior a la modificación de la dosis (enmienda) que en la población total del ensayo. Teniendo en cuenta la heterogeneidad y la incertidumbre en toda la red del metaanálisis, el tamaño de estos beneficios fue incierto.

Se llegó a la conclusión de que los datos del grupo que recibió el tratamiento posterior a la modificación en el estudio MONARCH 2 deben utilizarse para estimar la eficacia clínica de abemaciclib más fulvestrant en comparación con exemestano más everolimus.

Consejo Escocés de Medicamentos del Sistema de Salud Público (SMC)

Palbociclib más fulvestrant⁵⁵

La evaluación de la eficacia clínica de palbociclib se realizó a solicitud del fabricante para su inclusión en el Sistema de Salud público de Escocia.

La indicación bajo revisión solicitada fue: tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico positivo para el receptor hormonal (HR), receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo, en combinación con un inhibidor de la aromatasa y en combinación con fulvestrant en mujeres que hayan recibido tratamiento endocrino previo.

La evidencia para la evaluación de la eficacia incluyó el estudio clave PALOMA-3, con los reportes de los análisis intermedios con resultados que se muestran en la siguiente tabla:

		Palbociclib	Placebo
Progression-free survival (PFS) investigator-assessed			
Data cut-off 5.12.14	Events	29% (102/347)	53% (93/174)
First interim analysis of PFS	Median (months)	9.2	3.8
	Hazard ratio (95% CI)	0.42 (0.32 to 0.56), p<0.001	
Data cut-off 23.10.15	Events	58% (200/347)	76% (133/174)
Updated analysis of PFS	Median (months)	11.2	4.6
	Hazard ratio (95% CI)	0.50 (0.40 to 0.62), p<0.001	
Overall survival			
Data cut-off 13.4.18	Events	58% (201/347)	63% (109/174)
	Median (months)	34.9	28.0
	Hazard ratio (95% CI)	0.81 (0.64 to 1.03), p=0.09	

La adición de palbociclib a fulvestrant, en comparación con fulvestrant solo, aumentó la SLP y la SG, aunque este último resultado no fue estadísticamente significativo, con un cociente de riesgos instantáneos (HR= 0.50 y 0.81) para los resultados respectivos. Es posible que los medicamentos contra el cáncer administrados después de la progresión de la enfermedad hayan confundido los análisis de la SG.

⁵⁵ The Scottish Medicines Consortium (SMC). Palbociclib 75mg, 100mg, and 125mg hard capsules. 7 June 2019. NHS Scotland

El análisis de subgrupos sugiere que la adición de palbociclib a fulvestrant puede tener menos beneficio en mujeres con una enfermedad no sensible a la terapia endocrina previa. En este subgrupo, que comprendía el 21% de la población del estudio, el HR para la SLP fue de 0,69 (IC del 95%: 0,43 a 1,09) y para la SG fue de 1,14 (IC del 95%: 0,71 a 1,84), mientras que, en las mujeres clasificadas como sensibles respecto a la terapia endocrina, el HR para la SLP fue de 0.46 (IC del 95%: 0.36 a 0.59) y para la SG fue de 0.72 (IC del 95%: 0.55 a 0.94).

El análisis de subgrupos de SLP y SG por edad sugiere un efecto posiblemente mayor en las mujeres mayores. En mujeres de al menos 65 años, que constituían una cuarta parte de la población del estudio, el HR para la SLP fue de 0,32 (IC del 95%: 0,20 a 0,51) y para la SG fue de 0,52 (IC del 95%: 0,33 a 0,82). En las tres cuartas partes restantes de la población de estudio de menos del 65%, el HR para la SLP fue de 0.59 (IC del 95%: 0,45 a 0,75) y para la SG fue de 0,91 (IC del 95%: 0,70 a 1,20). Hubo p- valores de interacción para ambos resultados.

Se excluyó a las mujeres de PALOMA-3 si presentaban diseminación visceral sintomática avanzada o metastásica que causaba riesgo de complicaciones potencialmente mortales o metástasis en el SNC activas no controladas o sintomáticas, meningitis carcinomatosa o enfermedad leptomeníngea. Por lo tanto, no hubo datos para palbociclib más fulvestrant en estas mujeres con enfermedades más extensas o incontroladas. Además, las mujeres fueron excluidas si tenían un estado funcional ECOG de al menos 2 o efectos tóxicos agudos no resueltos de tratamientos o procedimientos quirúrgicos previos. Esto puede limitar la aplicación de los resultados a mujeres con peor salud.

Los datos de calidad de vida se vieron limitados por la falta de una estrategia para manejar la multiplicidad y el posible desenmascaramiento debido a la mielosupresión. Este último problema puede haber tenido un impacto en otros resultados subjetivos como los eventos adversos.

Solo se dispuso de datos comparativos directos frente a fulvestrant, sin comparaciones directas con otros comparadores relevantes, como la monoterapia con inhibidor de la aromatasa o everolimus (inhibidor de mTOR) más exemestano (inhibidor de aromatasa). Para proporcionar datos comparativos para palbociclib más fulvestrant versus everolimus más exemestano, se realizó una comparación indirecta mediante meta-análisis en red (NMA). Hubo una serie de debilidades en la NMA.

El NMA para SLP incluyó 20 estudios, con 11 para quimioterapias y cinco para terapias endocrinas que no son relevantes para la comparación y no se requieren para vincular estos comparadores principales. Uno de los estudios que vinculó a los principales comparadores fue un pequeño estudio de fase II con resultados inesperados. El NMA para SG incluyó 8 estudios dos de los estudios proporcionaron estimaciones de SG basadas en datos inmaduros (es decir, solo el 14% y el 30% de los pacientes habían muerto) y uno derivó la estimación (mediante la fórmula de conversión) a partir de una razón de probabilidades de progresión o muerte, lo que podría limitar aún más la validez de la entrada de datos. Hubo un estudio potencialmente relevante omitido de ambas NMA, se proporcionaron análisis de sensibilidad para abordar algunos de estos problemas.

En ambas NMA hubo cierta heterogeneidad en el diseño del estudio, las características demográficas y de la enfermedad y los resultados iniciales. La comparación indirecta no abordó los resultados de calidad de vida o seguridad. Aunque la compañía afirma que la NMA indica superioridad de palbociclib más fulvestrant frente a everolimus más exemestano, los resultados no apoyan esto y sugieren una SLP y una SG similares.

Abemaciclib más fulvestrant⁵⁶

El fabricante presentó una solicitud para su inclusión en el Sistema de Salud público de Escocia.

La indicación bajo revisión solicitada fue: el uso de abemaciclib en combinación con fulvestrant, para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico positivo para receptor hormonal (HR) y negativo para receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), como terapia endocrina inicial o en mujeres que han recibido terapia endocrina previa.

La evaluación de la eficacia por el SMC se basó en el estudio MONARCH 2, en el que se reportó la mediana de SLP de 7,1 meses más larga en pacientes tratados con abemaciclib más fulvestrant en comparación con fulvestrant en monoterapia. La diferencia entre los tratamientos fue estadísticamente y clínicamente significativa. Los datos de SG fueron inmaduros con una tasa de eventos de aproximadamente el 20% informada en el punto de corte de los datos para el análisis final de la SLP.

En la evaluación de la Calidad de Vida mediante el cuestionario de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) QLQ-C30: en las subescalas de diarrea, pérdida de apetito, náuseas y vómitos indicaron que los pacientes en el grupo de abemaciclib informaron un mayor impacto en la calidad de vida que los pacientes del grupo de control. En el cuestionario EORTC QLQ-BR2, el elemento de efectos secundarios de la terapia sistémica indicó que más pacientes tratados con abemaciclib experimentaron efectos adversos que los tratados con placebo. Para el valor del índice y los ítems de la escala analógica visual de la herramienta EQ-5D-5L no hubo evidencia de diferencia entre los grupos de abemaciclib y de control en el cambio desde el inicio.

En ausencia de evidencia directa que compare abemaciclib con comparadores relevantes, la empresa presentó un meta-análisis en red (NMA) en el que se incluyeron 19 estudios. Los comparadores de interés fueron exemestano más everolimus, fulvestrant 500 mg y exemestano. En el NMA se incluyeron otros nueve tratamientos que no se consideran comparadores relevantes para la práctica escocesa.

Los resultados de los NMA se presentaron para cada tratamiento en relación con fulvestrant y fueron los siguientes:

Sobrevida Libre de Progresión

- Solo abemaciclib más fulvestrant fue estadísticamente probable (intervalos creíbles que no incluían 1.0) presentar ventaja sobre fulvestrant para SLP.

Sobrevida Global

- No se observó diferencias entre los tratamientos de comparación y fulvestrant para la sobrevida global.
- En los resultados de este NMA no se proporcionaron las puntuaciones de SUCRA o el ranking de probabilidades de la eficacia de cada tratamiento.
- Se realizó un análisis de sensibilidad de la SLP utilizando datos para abemaciclib más fulvestrant, exemestano más everolimus, exemestano solo y fulvestrant solo, y los resultados se presentaron usando abemaciclib más fulvestrant como tratamiento de referencia. De acuerdo a este análisis es probable que abemaciclib más fulvestrant presente una eficacia similar a exemestano más everolimus, y es probable que sea más eficaz que la monoterapia con exemestano y la monoterapia con fulvestrant.

⁵⁶ The Scottish Medicines Consortium (SMC). Abemaciclib 50mg, 100mg and 150mg tablets. 5 April 2019. NHS Scotland

Comparación indirecta tamoxifeno versus fulvestrant 500 mg

- No se observó diferencias significativas en el efecto del tratamiento para la SLP/TPP o la SG.

Interpretación de los resultados por el SMC

- Se incluyeron estudios de tratamientos no considerados comparadores escoceses relevantes, el impacto de agregar estos estudios al NMA es incierto
- Se observó heterogeneidad entre los estudios en términos de poblaciones, características de la enfermedad, año de notificación y evaluaciones de tumores.
- El supuesto de riesgos proporcionales no se mantuvo para todos los estudios incluidos.
- Los datos de SG de algunos de los estudios eran inmaduros, lo que significa que no se pueden sacar conclusiones firmes.
- La comparación indirecta no comparó calidad de vida relacionada con la seguridad y la salud; esto puede ser clínicamente relevante al considerar el riesgo/beneficio de los tratamientos.
- Abemaciclib proporcionaría a los médicos y pacientes una opción de tratamiento adicional, sin embargo, requiere una administración continua dos veces al día, mientras que everolimus como exemestano requieren una administración oral continua una vez al día.

Después de una cuidadosa consideración, aplicando flexibilidad adicional porque abemaciclib es un medicamento para una condición al final de la vida, y luego de que la compañía aplicara un descuento confidencial al costo del medicamento, SMC pudo aceptar abemaciclib como un posible tratamiento para uso restringido dentro de NHS Scotland.

La Restricción de SMC fue: para uso en mujeres que han progresado durante o después de la terapia endocrina (neo) adyuvante, o progresaron durante la terapia endocrina de primera línea para el cáncer de mama avanzado

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

Abemaciclib⁵⁷

La evaluación de la eficacia de abemaciclib en combinación con fulvestrant, se realizó en base al estudio MONARCH 2, reporte inicial (2017) y la actualización (2020).

En cuanto al diseño del ensayo MONARCH-2, los criterios de selección parecen adecuados, aunque se excluyeron a los pacientes con metástasis a nivel del SNC, que habían recibido tratamiento quimioterápico previo en el contexto metastásico. Son ensayos dobles ciego con un buen diseño del enmascaramiento. Sin embargo, es probable que la ocultación no fuera suficiente para enmascarar la asignación. La aparición de diarrea en los pacientes tratados con abemaciclib puede permitir identificar el brazo de tratamiento. En este sentido, el porcentaje de pacientes que recibió tratamiento antidiarreico de soporte fue muy superior en los pacientes tratados con abemaciclib, que en los pacientes tratados con placebo. El porcentaje de pacientes de raza caucásica fue menor que en otros ensayos realizados con inhibidores de CDK4/6, este aspecto puede limitar la validez externa del ensayo.

La evidencia disponible para la indicación de abemaciclib en combinación con fulvestrant como terapia endocrina inicial es limitada. Principalmente, se basa en la extrapolación del

⁵⁷ AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de abemaciclib en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Fecha de publicación: 31 de enero de 2020

efecto obtenido en segunda línea, junto con la evidencia de la eficacia en primera línea en combinación con inhibidores de la aromatasa.

Además, se consideraron los resultados de un subgrupo pacientes del estudio MONARCH-2, que recibieron de novo esta combinación. Al analizar la SLP, no se pudieron detectar diferencias estadísticamente significativas entre los 28 pacientes tratados con la combinación y los 16 pacientes tratados con placebo junto con fulvestrant (HR: 0,454; IC95%: 0,179 a 1,154).

Según los datos el ensayo MONARCH 2 se observa diferencias estadísticamente significativas en SG, entre los dos tratamientos, sin embargo, el estudio no tiene la suficiente potencia para detectar diferencias en mortalidad. El tratamiento combinado no afectó a la calidad de vida de las pacientes.

Actualmente, la evidencia de la combinación de abemaciclib con fulvestrant en primera línea es limitada.

Ribociclib⁵⁸

La AEMPS realizó la evaluación de la eficacia de ribociclib en combinación con fulvestrant para su informe de posicionamiento terapéutico en base al estudio MONALEESA 3.

En este estudio fase III, la combinación de ribociclib con fulvestrant demostró una mejora en la SLP y SG estadísticamente significativas, en comparación a placebo con fulvestrant. Se observó un efecto consistente del tratamiento en las poblaciones incluidas tanto pacientes metastásicas de novo como pretratadas con una línea de tratamiento hormonal previo para enfermedad avanzada.

Teniendo en cuenta la toxicidad hematológica, hepática o cardíaca; recomienda que se debe emplear con precaución en pacientes con neutropenia, leucopenia o alteraciones hepáticas y debe evitarse su uso en aquellas pacientes con alteraciones del electrocardiograma (ECG) consistentes en QT prolongado, o que toman alguna medicación que pueda prolongarlo, pacientes con enfermedad cardíaca significativa o no controlada, incluyendo infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina inestable y bradiarritmias, y en pacientes con alteraciones electrolíticas.

El uso del fármaco obliga a la realización de ECG antes del inicio (basal), a los 14 días y al inicio del segundo ciclo. También es importante monitorizar los iones en sangre (calcio, magnesio, fósforo y potasio) antes de cada tratamiento, al menos durante los 6 primeros ciclos. Asimismo, se deben realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con ribociclib.

Actualmente, la evidencia de la combinación de abemaciclib con fulvestrant en primera línea es limitada.

Palbociclib⁵⁹

El informe de posicionamiento terapéutico de la AEMPS, en relación a la combinación de Palbociclib y fulvestrant, se realizó en base al estudio PALOMA 3.

⁵⁸ AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ribociclib en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Fecha de publicación: 10 de marzo de 2020

⁵⁹ AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Palbociclib en cáncer de mama IPT, 3/2018. V1 Fecha de publicación: 9 de enero de 2018

En este informe se sostiene que, en segunda línea de enfermedad metastásica, tras progresión a hormonoterapia, con los datos actuales y de nuevo a la espera de los resultados de SG, no es posible determinar si palbociclib + fulvestrant es una combinación superior a everolimus + exemestano.

El perfil de toxicidad de ambas combinaciones es diferente.

VIII. EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. Ensayos Clínicos Aleatorizados

Turner N et al (2015)⁶⁰ reportaron los siguientes eventos adversos que se observaron en el estudio PALOMA en el que se comparó palbociclib más fulvestrant en comparación a fulvestrant más palbociclib:

Eventos adversos de mayor frecuencia

- En el grupo de palbociclib fulvestrant: neutropenia, leucopenia, fatiga y náuseas.

Eventos adversos hematológicos

- Fueron frecuentes en el grupo de palbociclib-fulvestrant.
- Neutropenia (cualquier grado) en el 78,8% frente 3,5%
- Leucopenia en el 45,5% frente al 4,1%,
- Anemia en el 26,1% frente al 9,9% y
- Trombocitopenia en 19,4% frente a 0%.

Eventos Adversos de grado 3 o 4:

- Neutropenia en el 62,0% frente al 0,6%,
- Leucopenia en el 25,2% frente al 0,6%,
- Anemia en el 2,6% frente al 1,7%
- Trombocitopenia en el 2,3% frente al 0%.
- Neutropenia en el 0,6% en los dos grupos de tratamiento

Eventos adversos no hematológicos

- Los más comunes fueron
- Fatiga 38.0% frente 26.7%
- Náuseas 29.0% frente 26.2%
- Dolor de cabeza 21,2% frente a 17,4%.
- Infecciones 34,2% frente a 24,4%
- Infecciones de gravedad de grado 1 o 2, en el 32,4% frente a 22,7%.
- Las infecciones más frecuentes fueron las de las vías respiratorias superiores 19,4% frente a 16,3%.
- No se produjeron eventos adversos no hematológicos de grado 3 o 4 en más del 2% de los pacientes que recibieron palbociclib.

Eventos adversos graves

- Por cualquier causa en el 9,6% frente al 14,0%
- No se produjo ningún evento adverso grave individual en más del 1% de los pacientes que recibieron palbociclib. Tres pacientes (0,9%) que recibieron palbociclib y un

⁶⁰ Turner N, Ro J, André F, Loi S, Verma S. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. The New England Journal of Medicine. Published on June 1, 2015.

paciente (0,6%) que recibieron placebo presentaron pirexia y tres pacientes (0,9%) que recibieron palbociclib y ningún paciente que recibió placebo presentó embolia pulmonar.

Mortalidad

- Durante el período de estudio-tratamiento, se reportó cuatro muertes en el grupo de palbociclib-fulvestrant (todas debido a la progresión de la enfermedad) y dos muertes en el grupo de placebo-fulvestrant (una debido a la progresión de la enfermedad y otra debido a una hemorragia intracerebral).

Cristofanilli et al (2016)⁶¹ reportaron la siguiente información sobre la seguridad de palbociclib + fulvestrant en comparación fulvestrant + placebo.

La población evaluada para la seguridad incluyó a los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio, con asignaciones de tratamiento designadas de acuerdo con el tratamiento real del estudio recibido.

Eventos adversos de mayor frecuencia

- Neutropenia de todos los grados fue el EA más frecuente en el grupo de intervención, en el 81% (279/345) frente al 3% (6/172).
- Neutropenia de grado 3 o 4 en el 65% (223/347) frente al 1%
- Leucopenia de todos los grados más común en el grupo de palbociclib en el 50% (171/345) frente a 4% (7/172), al igual que la leucopenia de grado 3 o 4
- Infecciones, fatiga, náuseas, anemia, trombocitopenia, alopecia, exantema y estomatitis, entre otros, también fueron más frecuentes en el grupo de palbociclib.

Eventos adversos poco frecuentes

- Neutropenia febril tres pacientes frente a un paciente.

Eventos adversos graves

- Por todas las causas en el 13% (44/345) frente al 17% (30/172)

Interrupción de tratamiento

- Un retraso en el ciclo en el 54% (187) de los pacientes frente al 36% (123)
- Al menos una reducción de dosis durante el estudio, en el 34% (117) en comparación con el 6% (10), 2% (3) y 2% (3) respectivamente.
- Interrupción de tratamiento en el 4% (14) frente al 2% (3).

Mortalidad

- No se produjeron muertes en ninguno de los grupos de tratamiento como resultado de los efectos tóxicos relacionados con el tratamiento durante el ensayo o en el seguimiento de 28 días después de la última dosis del fármaco del estudio.

Turner NC et al (2018)⁶² en el análisis preespecificado del ensayo PALOMA-3, el perfil de eventos adversos de palbociclib-fulvestrant se mantuvo consistente con el del análisis primario. Se reportaron los siguientes eventos adversos

Eventos adversos hematológicos

- Neutropenia de grado 3 o 4 en el 70% frente a ninguno

⁶¹ Cristofanilli M, Turner N, Bondarenko I, Ro J, Ah Im S. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 425–39

⁶² Turner N.C., Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:1926-36.

- Anemia de grado 3 o 4 en el 4% frente al 2%
- Trombocitopenia de grado 3 o 4 en el 3% frente a ninguno.
- Neutropenia febril siguió siendo poco común y se presentó en el 1% (3/345) frente a ninguno.

Los eventos adversos no hematológicos

- De grado 3 o 4 también fueron poco frecuentes:
- Infecciones en el 5% frente al 3%
- Fatiga en el 3% frente al 1%
- Elevación del nivel de aspartato aminotransferasa en el 3% frente al 2%.

Slamon D et al (2018)⁶³ realizaron el siguiente reporte de los eventos adversos observados en el estudio MONALEESA-3 que comparó ribociclib más fulvestrant en comparación con fulvestrant más placebo.

Eventos adversos más frecuentes

- De todos los grados que ocurrieron en > o igual al 30% de los pacientes en cualquiera de los grupos: neutropenia, náuseas y fatiga.
- De grado 3 en > o igual al 10% de los pacientes: neutropenia y leucopenia.
- De grado 4 un solo evento informado en > o igual al 5% de los pacientes: neutropenia.
- Se produjo neutropenia febril en el 1,0% de los pacientes del grupo de ribociclib más fulvestrant frente al 0% de los pacientes del grupo de placebo más fulvestrant.

Eventos adversos de ECG QT

- Prolongado (cualquier grado): en el 6,2% del grupo ribociclib más fulvestrant y en el 0,8% del grupo placebo más fulvestrant.
- QTcF post-basal > 480 ms en el 5,6% del grupo de ribociclib más fulvestrant y en el 2,5% de del grupo de placebo más fulvestrant; de estos, el 1,7% y el 0,4%, respectivamente, experimentaron un intervalo QTcF post-basal > 500 ms.
- Un incremento > de 60 ms desde el inicio, se produjo en el intervalo QTcF en el 6,5% y el 0,4% de los pacientes asignados aleatoriamente a ribociclib más fulvestrant y placebo más fulvestrant, respectivamente.
- Tres pacientes (0,6%) en el grupo de ribociclib más fulvestrant y ningún paciente en el grupo de placebo más fulvestrant interrumpieron el tratamiento del estudio debido a un intervalo QTcF prolongado.
- No hubo casos de torsades de pointes.

Eventos de ALT y AST

- Elevación de ALT de grado 3 o 4 en 32 pacientes (6,6%) y 9 pacientes (1,9%) respectivamente
- Elevación de AST en 23 (4,8%) y seis pacientes (1,2%), respectivamente.
- En el grupo de placebo más fulvestrant, ocurrieron eventos de ALT y AST de grado 3 en uno (0,4%) y dos pacientes (0,8%), respectivamente,
- No se observó eventos de elevación ALT o AST de grado 4.
- Dos pacientes que recibieron ribociclib más fulvestrant fueron casos confirmados sus enzimas hepáticas volvieron a la normalidad después de suspender el ribociclib.

Eventos adversos graves

- En 138 (28,6%) y 40 pacientes (16,6%) respectivamente; de estos, 54 (11,2%) y seis (2,5%) se atribuyeron a la medicación del estudio.

⁶³ Slamon D, Neven P, Chia S, Fasching P, De Laurentiis M and et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol 36:2465-2472. 2018. American Society of Clinical Oncology

- De todos los grados y todas las causas notificadas en > o igual al 1% de los pacientes neumonía 1,9% frente a 0% y disnea 1,2% frente a 2,1%.

Reducciones de dosis

- En 183 (37,9%) y en 10 pacientes (4,1%)
- Reducción de dosis única 148 (30,6%) y nueve (3,7%) respectivamente.
- Los EA fueron la razón más común para la reducción de la dosis; 160 pacientes (33,1%) en el brazo de ribociclib más fulvestrant presentaron al menos una reducción de dosis debido a un EA versus ocho (3,3%) en el brazo de placebo más fulvestrant.

Mortalidad

- Se reportaron 13 muertes (2,7%) frente a ocho (3,3%) durante o dentro de los 30 días posteriores a la interrupción del tratamiento, la mayoría debido a la progresión de la enfermedad (7 [1,4%] frente a 7 [2,9%]).
- De las 7 muertes en el brazo de ribociclib más fulvestrant, una ocurrió por el síndrome de dificultad respiratoria aguda en un paciente con metástasis pulmonar inicial, que se sospechaba estaba relacionada con el tratamiento del estudio. 5 muertes no estuvieron relacionadas con el tratamiento e incluyeron insuficiencia cardíaca, neumonía, embolia pulmonar, choque hemorrágico y arritmia ventricular (un paciente cada una). El paciente con arritmia ventricular presentó valores normales de QTcF mientras recibía tratamiento.
- Después de la progresión de la enfermedad y la suspensión del tratamiento, se inició docetaxel más capecitabina, luego, el paciente desarrolló una arritmia ventricular 17 días después de la última dosis de ribociclib (más de cinco vidas medias de ribociclib; cinco vidas medias equivalen a 7 días). La muerte restante en el grupo de placebo más fulvestrant se debió a una embolia pulmonar

Slamon D et al (2020)⁶⁴ indicaron que los eventos adversos coincidieron con los del informe principal y no se observaron nuevas señales de seguridad.

- Los eventos adversos fueron generalmente más frecuentes en el grupo de ribociclib.
- Los eventos adversos de grado 3 o 4 más comunes fueron neutropenia (57,1% en el grupo de ribociclib y 0,8% en el grupo de placebo) y leucopenia (15,5% en el grupo de ribociclib y 0% en el grupo placebo).
- Otros eventos adversos de grado 3 o 4 de especial interés fueron los efectos tóxicos hepato biliares (13,7% y 5,8%, respectivamente) y el intervalo QT prolongado (3,1% y 1,2%, respectivamente).
- Se observó enfermedad pulmonar intersticial de grado 3 o 4 en 1 paciente (0,2%) en el grupo de ribociclib y en ningún paciente en el grupo de placebo.

Sledge W et al, (2017)⁶⁵ en relación a los eventos adversos (EA) reportados en el estudio MONARCH-2 en el que se comparó abemaciclib más fulvestrant con fulvestrant más placebo indicaron lo siguiente:

- La población para el estudio de seguridad fue 441 y 223 pacientes.
- Abemaciclib fue discontinuado por EA en el 15,9% (70 pacientes) y en el 3,1% (7 pacientes).
- La dosis de abemaciclib se redujo debido a EA en el 42,9% (189 pacientes) y en el 1,3% (3 pacientes).

⁶⁴ Slamon D, Neven P, Chia S, Fasching P, De Laurentiis M and et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2020;382:514-24

⁶⁵ Sledge G, Masakazu T, Neven P, Sohn J, MD; Inoue K and et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy

- Abemaciclib se interrumpió debido a EA en 229 pacientes (51,9%) y en 26 pacientes (11,7%).

Eventos Adversos de mayor frecuencia

- De cualquier grado: diarrea, neutropenia, náuseas, fatiga y dolor abdominal predominantemente en grados de gravedad 1 o 2.
- Incidencia de infecciones en el grupo de abemaciclib 42,6% placebo 24,7%, predominantemente de gravedad de grado 1 a 2 (el 6,6% en el grupo de abemaciclib y 3,6% en el grupo de placebo fueron \geq de grado 3).

Eventos adversos graves (EAG)

- En el 22,4% y 10,8%.
- Posiblemente relacionados con el fármaco del estudio en el 8,8% y el 1,3%, siendo el más frecuente la diarrea 1,4% frente al 0%
- Los eventos tromboembólicos fueron los EAG notificados con más frecuencia y ocurrieron en el 2,0% frente al 0,4%. De los pacientes del grupo de abemaciclib, cuatro experimentaron un EAG de embolia pulmonar, ninguno de los cuales resultó en muerte.
- Diarrea de grado 1 o 2 en 322 pacientes (73,0%) frente a 54 (24,2%).
- Diarrea de grado 3 fue menos frecuente 13.4% (59) frente a 0.4% (1). En el grupo de abemaciclib, los episodios de diarrea se produjeron normalmente en el primer ciclo de tratamiento (la mediana de aparición de la diarrea fue de 6 días).
- En la mayoría casos, la diarrea se manejó eficazmente con medicamentos antidiarreicos y con ajustes de dosis. En el brazo de abemaciclib, el 14,5% de los pacientes que experimentaron un episodio de diarrea de grado 2 inicial y el 1,1% de los pacientes que experimentaron un episodio de diarrea de grado 3 inicial también experimentaron una recurrencia del mismo grado o de un grado superior.
- La mayoría (70,1%) de los pacientes del grupo de abemaciclib con un EA de diarrea no requirió modificación del tratamiento (es decir, interrupción, reducción o suspensión de la dosis); sin embargo, el 2,9% de los pacientes interrumpieron el fármaco del estudio debido a la diarrea.

Anomalías más comunes en los análisis del laboratorio

- Aumento del nivel de creatinina sérica, disminución del recuento de glóbulos blancos, neutrófilos y anemia.
- Aproximadamente un 25% más de pacientes en el grupo de abemaciclib más fulvestrant experimentaron un aumento en el nivel de creatinina sérica que los del grupo de placebo más fulvestrant.

Mortalidad

- Se observaron 14 muertes (3,2%) en el grupo de intervención (nueve a EA) y 10 (4,5%) en el grupo de control (dos debido a EA) mientras esos pacientes estaban recibiendo terapia o dentro de los 30 días posteriores a la interrupción del tratamiento.
- De estos, se determinó que tres muertes (0,7%) en el grupo de abemaciclib estaban relacionadas con el tratamiento del estudio; dos muertes debido a sepsis en pacientes en los que no se siguieron las pautas sobre la administración del factor estimulante de colonias de granulocitos y la reducción de dosis, y la tercera muerte por neumonía viral en un paciente que recibió esteroides para la estenosis espinal.

En la siguiente tabla se muestran los eventos adversos reportados en este estudio:

Table 3. Treatment-Emergent Adverse Events

Adverse Event (≥ 10% in either arm)	CTCAE Grade, No. (%)					
	Abemaciclib + Fulvestrant (n = 441)			Placebo + Fulvestrant (n = 223)		
	All	3	4	All	3	4
Any	435 (98.6)	241 (54.6)	26 (5.9)	199 (89.2)	46 (20.6)	5 (2.2)
Diarrhea	381 (86.4)	59 (13.4)	0	55 (24.7)	1 (0.4)	0
Neutropenia	203 (46.0)	104 (23.6)	13 (2.9)	9 (4.0)	3 (1.3)	1 (0.4)
Nausea	199 (45.1)	12 (2.7)	—	51 (22.9)	2 (0.9)	—
Fatigue	176 (39.9)	12 (2.7)	—	60 (26.9)	1 (0.4)	—
Abdominal pain	156 (35.4)	11 (2.5)	—	35 (15.7)	2 (0.9)	—
Anemia	128 (29.0)	31 (7.0)	1 (0.2)	8 (3.6)	2 (0.9)	0
Leukopenia	125 (28.3)	38 (8.6)	1 (0.2)	4 (1.8)	0	0
Decreased appetite	117 (26.5)	5 (1.1)	0	27 (12.1)	1 (0.4)	0
Vomiting	114 (25.9)	4 (0.9)	0	23 (10.3)	4 (1.8)	0
Headache	89 (20.2)	3 (0.7)	—	34 (15.2)	1 (0.4)	—
Dysgeusia	79 (17.9)	—	—	6 (2.7)	—	—
Alopecia	69 (15.6)	—	—	4 (1.8)	—	—
Thrombocytopenia	69 (15.6)	9 (2.0)	6 (1.4)	6 (2.7)	0	1 (0.4)
Stomatitis	67 (15.2)	2 (0.5)	0	23 (10.3)	0	0
Constipation	60 (13.6)	3 (0.7)	0	30 (13.5)	1 (0.4)	0
ALT increased	59 (13.4)	17 (3.9)	1 (0.2)	12 (5.4)	4 (1.8)	0
Cough	59 (13.4)	0	—	25 (11.2)	0	—
Pruritus	57 (12.9)	0	—	13 (5.8)	0	—
Dizziness	55 (12.5)	3 (0.7)	—	13 (5.8)	0	—
AST increased	54 (12.2)	10 (2.3)	0	15 (6.7)	6 (2.7)	0
Blood creatinine level increased	52 (11.8)	4 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0
Arthralgia	51 (11.6)	1 (0.2)	—	32 (14.3)	1 (0.4)	—
Edema peripheral	51 (11.6)	0	—	15 (6.7)	0	—
Rash	49 (11.1)	5 (1.1)	0	10 (4.5)	0	0
URTI	49 (11.1)	0	0	17 (7.6)	2 (0.9)	0
Dyspnea	48 (10.9)	11 (2.5)	1 (0.2)	25 (11.2)	3 (1.3)	0
Pyrexia	48 (10.9)	2 (0.5)	1 (0.2)	13 (5.8)	1 (0.4)	0
Muscular weakness	47 (10.7)	4 (0.9)	—	13 (5.8)	0	—
Hot flush	46 (10.4)	0	—	22 (9.9)	0	—
Weight decreased	46 (10.4)	1 (0.2)	—	5 (2.2)	1 (0.4)	—
Back pain	42 (9.5)	3 (0.7)	—	28 (12.6)	2 (0.9)	—

Abbreviations: —, grade does not exist for this adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; URTI, upper respiratory tract infection.

Sledge W and et al, (2020)⁶⁶ en relación a los eventos adversos, reportados en el estudio MONARCH-2, señalaron que no se observaron nuevas señales de seguridad en relación con el análisis primario. El tipo y la frecuencia relativa de EA se mantuvieron consistentes con los del análisis primario.

- Los EA comunes de grado 3 o superior en el grupo de abemaciclib incluyeron neutropenia (n = 131 [29,9%]), anemia (n = 40 [9,1%]) y leucopenia (n = 49 [11,1%]). No se notificaron nuevos casos de neutropenia febril en relación con el análisis primario (n = 6).
- La diarrea fue el EA no hematológico más frecuente informado en el grupo de intervención con 64 (14,5%) eventos adversos de grado 3. La mayoría de los casos de diarrea se produjeron durante las primeras 4 semanas de iniciación con abemaciclib y se trataron eficazmente con loperamida o ajustes de dosis. La interrupción del tratamiento debido a la diarrea siguió siendo infrecuente (1,4%). Dentro del subconjunto de pacientes que habían estado en el estudio durante 1 año o más (brazo de abemaciclib, n = 240 frente al brazo de placebo, n = 89), nuevos episodios de diarrea emergentes del tratamiento de cualquier grado que aparecieron después de 1 año o más de tratamiento se notificaron en 68 pacientes (28,3%) en el grupo de abemaciclib frente a 10 (11,2%) en el grupo de placebo.

⁶⁶ Sledge G, Masakazu T, Neven P, Sohn J, MD; Inoue K and 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 A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020;6(1):116-124. Published online September 29, 2019 doi:10.1001/jamaoncol.2019.4782

- En la siguiente tabla se muestran los EA que se reportaron con una frecuencia > o igual al 10%:

TEAE ≥10% in either arm	Abemaciclib + Fulvestrant N=441			Placebo + Fulvestrant N=223		
	CTCAE Grade					
	All No. (%)	Grade 3 No. (%)	Grade 4 No. (%)	All No. (%)	Grade 3 No. (%)	Grade 4 No. (%)
Any	435 (98.6)	259 (58.7)	32 (7.3)	203 (91.0)	51 (22.9)	9 (4.0)
Diarrhea	384 (87.1)	64 (14.5)	0	62 (27.8)	1 (0.4)	0
Neutropenia	219 (49.7)	118 (26.8)	13 (2.9)	9 (4.0)	3 (1.3)	1 (0.4)
Nausea	217 (49.2)	12 (2.7)	-	56 (25.1)	5 (2.2)	-
Fatigue	189 (42.9)	18 (4.1)	-	64 (28.7)	2 (0.9)	-
Abdominal pain	164 (37.2)	14 (3.2)	-	37 (16.6)	2 (0.9)	-
Anemia	153 (34.7)	39 (8.8)	1 (0.2)	10 (4.5)	3 (1.3)	0
Leukopenia	146 (33.1)	48 (10.9)	1 (0.2)	4 (1.8)	0	0
Decreased appetite	127 (28.8)	5 (1.1)	0	30 (13.5)	1 (0.4)	0
Vomiting	127 (28.8)	4 (0.9)	0	26 (11.7)	5 (2.2)	0
Headache	106 (24.0)	3 (0.7)	-	36 (16.1)	1 (0.4)	-
Dysgeusia	82 (18.6)	-	-	6 (2.7)	-	-
URTI	82 (18.6)	0	0	17 (7.6)	2 (0.9)	0
Stomatitis	77 (17.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	24 (10.8)	0	0
Thrombocytopenia	77 (17.5)	9 (2.0)	6 (1.4)	6 (2.7)	0	1 (0.4)
Alopecia	76 (17.2)	-	-	4 (1.8)	-	-
Cough	73 (16.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	29 (13.0)	0	-
ALT increased	70 (15.9)	19 (4.3)	1 (0.2)	12 (5.4)	4 (1.8)	0
Constipation	70 (15.9)	3 (0.7)	0	36 (16.1)	1 (0.4)	0
Arthralgia	69 (15.6)	2 (0.5)	1 (0.2)	33 (14.8)	1 (0.4)	-
AST increased	69 (15.6)	12 (2.7)	0	16 (7.2)	7 (3.1)	0
Dizziness	66 (15.0)	3 (0.7)	-	16 (7.2)	0	-
Blood creatinine increased	64 (14.5)	4 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0
Pruritus	64 (14.5)	0	-	15 (6.7)	0	-
Oedema peripheral	62 (14.1)	0	-	16 (7.2)	0	-
Pyrexia	59 (13.4)	3 (0.7)	2 (0.5)	16 (7.2)	1 (0.4)	0
Back pain	57 (12.9)	3 (0.7)	-	32 (14.3)	3 (1.3)	-
Dyspnoea	53 (12.0)	11 (2.5)	1 (0.2)	26 (11.7)	3 (1.3)	0
Weight decreased	53 (12.0)	1 (0.2)	-	7 (3.1)	2 (0.9)	-
Muscular weakness	52 (11.8)	6 (1.4)	-	13 (5.8)	0	-
Pain in extremity	52 (11.8)	2 (0.5)	-	9 (4.0)	1 (0.4)	-
Rash	52 (11.8)	5 (1.1)	0	11 (4.9)	0	0
Hot flush	51 (11.6)	0	-	24 (10.8)	0	-
Dry skin	45 (10.2)	0	-	4 (1.8)	0	-
Lymphopenia	45 (10.2)	17 (3.9)	1 (0.2)	2 (0.9)	0	1 (0.4)
UTI	44 (10.0)	4 (0.9)	0	10 (4.5)	1 (0.4)	0

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; N, number of patients in population; No., number of patients; TEAE, treatment-emergent adverse event; URTI, upper respiratory tract infection; UTI, urinary tract infection

IX. ESTATUS REGULATORIO

a. Agencias Reguladoras

Agencia Española de Medicamentos, Productos Sanitarios (AEMPS), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA) han aprobado a ribociclib, abemaciclib y palbociclib, en combinación con fulvestrant, para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor hormonal (HR) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo en los siguientes casos:

AEMPS y EMA

- Ribociclib, Abemaciclib como tratamiento hormonal inicial, o en mujeres que han recibido tratamiento hormonal previo (primera y segunda línea).
- Palbociclib en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa (segunda línea)

FDA

- Abemaciclib y Palbociclib con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina (segunda línea)
- Ribociclib como terapia endocrina inicial o después de la progresión de la enfermedad con terapia endocrina (primera y segunda línea)

Autorización de comercialización por Estados Unidos y Europa⁶⁷

El objetivo de los medicamentos contra el cáncer es prolongar la vida o mejorar su calidad. Sin embargo, solo un tercio de los medicamentos contra el cáncer que ingresan al mercado en Europa y los EE. UU. tienen evidencia de beneficios en la supervivencia global o la calidad de vida. Los reguladores en la actualidad aprueban rutinariamente nuevos medicamentos contra el cáncer sobre la base de criterios de valoración sustitutos que miden la progresión de la enfermedad o la reducción del tumor.

Las medidas sustitutas de la respuesta a la enfermedad son controvertidas en el contexto de los medicamentos contra el cáncer, ya que algunas ampliamente utilizadas (entre ellas tasa de respuesta y la SLP) no tienen una asociación clara con mejoras en los resultados clínicamente significativos, como la SG o la calidad de vida.⁶⁸

Históricamente, los reguladores tenían poco interés en aceptar medidas sustitutivas para aprobar medicamentos contra el cáncer. A mediados de la década de 1980, la FDA requería (con algunas excepciones) que los ensayos clínicos para respaldar la aprobación de nuevos medicamentos contra el cáncer mostraran una mejora en la supervivencia, los síntomas o la calidad de vida del paciente. Este requisito se basó en la evidencia de que la correlación entre la respuesta tumoral y el beneficio clínico era débil.

Sin embargo, en 1996 la iniciativa de "reinventar el gobierno" de la administración Clinton, anunció que la FDA comenzaría a aceptar ensayos utilizando criterios de valoración sustitutos "no validados", como la reducción del tumor, para la aprobación acelerada de nuevos medicamentos contra el cáncer. Se esperaba que la evidencia de una mejor supervivencia o calidad de vida se demostraría más adelante, una vez que los medicamentos estuvieran en el mercado y se prescribieran a los pacientes.

Desde entonces, SLP definida como el tiempo hasta la muerte o la progresión de la enfermedad, ha reemplazado a la respuesta tumoral como el criterio de valoración sustituto preferido en los ensayos de fármacos oncológicos. Ambos criterios de valoración se desarrollaron para identificar las señales tempranas de la actividad del fármaco en los estudios de fase II. No estaban destinados a medir el beneficio del paciente.

La supervivencia libre de progresión actualmente es el criterio de valoración de eficacia más utilizado en los ensayos de tratamientos para tumores sólidos avanzados o metastásicos. Sin embargo, los reguladores de medicamentos europeos afirman que la SLP no es un sustituto de los resultados relevantes para el paciente, sino que refleja un beneficio clínico intrínseco si se observa un efecto suficiente.

Naci et al (2020) en relación este cambio en los estándares regulatorios y la práctica de la investigación sostiene lo siguiente:

- Una revisión de la literatura sugiere que no refleja una evolución en la comprensión de la comunidad científica de la relación entre la SLP y el beneficio del paciente. Los reguladores inicialmente esperaban que surgiera evidencia para apoyar el uso de la SLP como un sustituto válido para el beneficio del paciente, esa evidencia no se ha materializado.
- Numerosos estudios cuantitativos y cualitativos informaron hallazgos contradictorios, pero grandes meta-análisis han encontrado que la SLP no es un sustituto válido de la supervivencia global o la calidad de vida, incluso en áreas donde antes se pensaba que era útil. En conjunto, tanto la experiencia como la evidencia plantean dudas

⁶⁷ Naci H Davis C. Inappropriate use of progression-free survival in cancer drug approvals. *BMJ* 2020;368:m770.

⁶⁸ Cherla A, Naci H, Kesselheim A, Gyawali B, Mossialos E. Assessment of Coverage in England of Cancer Drugs Qualifying for US Food and Drug Administration Accelerated Approval. *JAMA Intern Med.* 2021;181(4):490-498

sustanciales sobre el valor de la SLP en el proceso de aprobación de los medicamentos contra el cáncer.

- Los reguladores señalan la demanda de los pacientes como justificación. Sin embargo, una revisión sistemática reciente cuestiona si los pacientes valoran este criterio de valoración. Los estudios que examinaron este aspecto difirieron en cómo definieron la SLP para los pacientes, lo que refleja la complejidad inherente de este criterio de valoración y el desafío de interpretar los cambios, incluso para los médicos e investigadores.
- Los reguladores afirman que "la ciencia y los estándares están para servir a los pacientes y no al revés". Pero los pacientes no reciben un buen servicio cuando los estándares regulatorios ignoran la ciencia. Los estándares regulatorios son importantes. Después de la aprobación, las empresas tienen poco o ningún incentivo para evaluar el beneficio clínico de sus productos. Los datos sobre la SG o la calidad de vida rara vez surgen, incluso años después de la entrada al mercado.
- Existe una clara necesidad de terapias eficaces en muchos cánceres avanzados. Pero permitir que los medicamentos potencialmente dañinos entren en el mercado sin evidencia confiable de mejora en los resultados más importantes para los pacientes no es un avance positivo. Especialmente preocupante es el peligroso precedente que esta práctica establece para el uso reglamentario de sustitutos no validados en otras áreas.⁶⁹

Variables subrogadas en cáncer de mama

En el 2010, el **Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG)** realizó una investigación sobre estudios que evaluaran enfoques metodológicos para validar criterios de valoración sustitutos y parámetros de respuesta tumoral como sustitutos de criterios de valoración relevantes para el paciente, en particular para la supervivencia del paciente con cáncer de colon y de mama. En base a los resultados los investigadores concluyeron que, los estudios de validación disponibles sobre cáncer de mama y colon no permiten una conclusión final sobre la validez de los parámetros de respuesta tumoral para la sobrevida global en pacientes con estas enfermedades. En la mayoría de los casos, la correlación de los efectos respectivos no fue lo suficientemente alta, por lo que no se cumplió el requisito previo para la prueba de validez. Además, en todos los estudios la fiabilidad se clasificó como baja. Por lo tanto, independientemente de los resultados estadísticos, la validez de todos los criterios de valoración sustitutos investigados finalmente no quedó clara.⁷⁰

Para que los sustitutos como la SLP o la RR tumoral sean fiables, es importante que estén validados. Varios autores han descrito métodos estadísticos para validar sustitutos, pero el marco que utiliza una jerarquía de 3 niveles es el más útil. El nivel más alto es la subrogación a nivel de ensayo clínico, lo que significa que en muchos ensayos los tratamientos que mejoran el criterio de valoración sustituto también mejoran el resultado final. La subrogación a nivel de EC plantea directamente la pregunta a la que se enfrentan los reguladores y los redactores de guías: "Si un fármaco que mejora con un sustituto, ¿también mejorará la supervivencia?" Otros han notado que las correlaciones de pacientes individuales no validan directamente las medidas sustitutas. El establecimiento de la subrogación a nivel de ensayo (nivel 1) requiere un meta-análisis de todos los ensayos aleatorios sobre una pregunta de interés, y cada ensayo sirve como un punto de datos único. El análisis de regresión se realiza típicamente para evaluar qué correlación existe entre el cambio en el punto final sustituto y el cambio en la sobrevida global, en los estudios aleatorizados. El coeficiente de correlación (r) para el análisis, que varía de 0 a 1, proporciona una medida de la fuerza de la correlación subrogada-supervivencia.⁷⁰

⁶⁹ Naci H Davis C. Inappropriate use of progression-free survival in cancer drug approvals. *BMJ* 2020;368:m770

⁷⁰Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud: Resúmenes ejecutivos [Internet]. Validez de los criterios de valoración sustitutos en oncología 1. Resumen ejecutivo del informe rápido A10-05, versión 1.1. Creado: 21 de noviembre de 2011.

En el estudio realizado por **Prased and et al (2015)**⁷¹, trataron de examinar todos los estudios de nivel 1 con el objetivo de validar un sustituto en oncología. Específicamente, evaluaron qué porcentaje de los meta-análisis seleccionados, utilizaron datos de estudios publicados y no publicados. También determinaron la mediana del número de estudios utilizados para establecer la subrogación en estos estudios y los coeficientes de correlación informados (r). Calificaron la fuerza de la correlación a nivel de ensayo de acuerdo con una modificación de los criterios sustitutos propuestos por el Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud: correlación baja ($r \leq 0,7$), correlación de fuerza media ($r > 0,7$ or $< 0,85$) y correlación alta ($r \geq 0,85$). Entre los resultados de 15 correlaciones de alta fuerza de correlación: 3 correspondieron en el entorno localmente avanzado y 4 ocurrieron en entornos donde otros estudios habían encontrado correlaciones menores, específicamente: cáncer de mama metastásico y cáncer de colon. En ambos entornos, los análisis más grandes realizados hasta la fecha encontraron una baja correlación.

Programa de aprobación acelerada en los EEUU⁷²

La FDA instituyó su Programa de Aprobación Acelerada para permitir la aprobación anticipada de medicamentos que tratan afecciones graves y que satisfacen una necesidad médica insatisfecha basada en un criterio de valoración sustituto. Un criterio de valoración sustituto es un marcador, como una medición de laboratorio, una imagen radiográfica, un signo físico u otra medida que se cree que predice el beneficio clínico, pero que no es en sí mismo una medida del beneficio clínico. El uso de un criterio de valoración sustituto puede acortar considerablemente el tiempo necesario antes de recibir la aprobación de la FDA. Las compañías farmacéuticas aún deben realizar estudios para confirmar el beneficio clínico anticipado. Estos estudios se conocen como ensayos confirmatorios de fase 4. Si el ensayo confirmatorio muestra que el medicamento realmente proporciona un beneficio clínico, entonces la FDA otorga la aprobación tradicional para el medicamento. Si el ensayo confirmatorio no muestra que el medicamento proporciona un beneficio clínico, la FDA cuenta con procedimientos regulatorios que podrían llevar a retirar el medicamento del mercado.

b. Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Abemaciclib, palbociclib y ribociclib no se encuentran incluidos en la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (2021) que se encuentra vigente.⁷³

X. REGISTROS SANITARIOS EN EL PERÚ⁷⁴

- Abemaciclib 50 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg cuenta con 1 RS por cada concentración de un mismo titular.
- Ribociclib 200 mg cuenta con 1 RS.
- Palbociclib 75 mg, 100 mg y 125 mg cuenta con 1 RS por cada concentración de un mismo titular.

⁷¹ Prasad V, Kim Ch, Burotto M, Vandross A. The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses. JAMA Internal Medicine Published online June 22, 2015-175 (8): 1389-98

⁷² FDA. Programa de aprobación acelerada. 26/10/2020. <https://www.fda.gov/drugs/information-health-care-professionals-drugs/accelerated-approval-program>

⁷³ World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List [Internet]. Geneva; 2019 [citado Oct 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1>

⁷⁴ Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. 2021 [citado Oct 2021]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

XI. COSTOS

a. Estudio Fármaco- económicos

Abemaciclib más fulvestrant

Instituto Nacional para la Excelencia de la atención en salud (NICE).⁷⁵

En la evaluación de costo efectividad incluyeron los descuentos del esquema de acceso de los pacientes para abemaciclib, everolimus, y el precio del Sistema Nacional de Salud de Inglaterra (NHS England) para fulvestrant genérico.

La ratio de costo efectividad incremental (ICER) no se reportó debido a que a los precios son confidenciales. El comité señaló que había una variedad de ICER presentados, que reflejan las suposiciones sobre el tiempo de tratamiento con abemaciclib más fulvestrant y exemestano más everolimus, que son considerados plausibles. El rango incluía estimaciones que estaban por encima y por debajo de £ 30.000 (48,289 dólares americanos) por año de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados, además se basó principalmente en supuestos sobre el tiempo de tratamiento con exemestano más everolimus.

NICE en relación a la evaluación económica señaló lo siguiente:

- Se observó un ICER que cae dentro del rango que se considera costo efectivo para el uso de los recursos del NHS, aunque con incertidumbres en las estimaciones de costo-efectividad.
- Las pacientes y expertos clínicos consideraron que, se necesita abemaciclib más fulvestrant como una alternativa a los otros inhibidores de CDK4/6 disponibles, ribociclib y palbociclib, para permitir el manejo de los efectos adversos.
- El alcance de la revisión del Fondo para medicamentos para tratar el cáncer (Cancer Drugs Fund) fue comparar abemaciclib más fulvestrant con exemestano más everolimus en la práctica. Sin embargo, desde la disponibilidad de inhibidores de CDK4/6, el uso de exemestano más everolimus está disminuyendo, y abemaciclib se utilizará en gran medida como una alternativa al ribociclib y palbociclib. Por lo tanto, no se esperaba que el costo total para el NHS aumentara si se recomendara abemaciclib.
- Los datos posteriores a la enmienda fueron los apropiados para la toma de decisiones. Sin embargo, no se resolvió la incertidumbre del porqué las estimaciones de SG fueron más bajas con los datos posteriores a la modificación de la dosis que con los datos de la población completa en el ensayo de MONARCH 2. Si los datos completos del ensayo se habían utilizado para estimar la SG en el modelo económico, se esperaba que el ICER fuera menor.

Palbociclib más fulvestrant

Consejo Escocés de Medicamentos del Sistema de Salud Público (SMC).⁷⁶

En la solicitud del fabricante para la inclusión en el sistema sanitario de Escocia, se presentó un análisis de costo-utilidad que comparó palbociclib en combinación con fulvestrant versus fulvestrant en monoterapia como tratamiento para mujeres que han desarrollado resistencia a la terapia endocrina previa. También se presentó una comparación separada con everolimus más exemestano. En cada análisis se utilizó un modelo estándar de supervivencia dividido en tres estados de salud: progresión libre de

⁷⁵ National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal document Abemaciclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy. August 2021

⁷⁶ The Scottish Medicines Consortium (SMC). Palbociclib 75mg, 100mg, and 125mg hard capsules. 7 June 2019. NHS Scotland

enfermedad, progresión posterior a la terapia y muerte, durante un horizonte temporal de por vida (40 años). Para la progresión posterior a la terapia, el estado se subdividió en primera y segunda línea de terapia, antes de la mejor atención de apoyo.

La medida del beneficio en salud se basó en los resultados del último corte de datos (octubre de 2015) para SLP y el reporte final planificado para SG (abril de 2018). Para la comparación con fulvestrant, se utilizó toda la población del estudio PALOMA-3 (independientemente de la terapia previa) y datos de EuroQol EQ-5D (3 niveles) para el estado de salud de la SLP. La empresa asumió que los pacientes tratados con exemestano más everolimus tendrían el mismo valor de utilidad que los pacientes tratados con fulvestrant.

Una revisión sistemática de la literatura identificó un estudio publicado que se utilizó en el modelo económico para el estado de salud posterior a la progresión. Se consideró que las estimaciones de enfermedad estable de PALOMA-3 capturaban el impacto negativo de los eventos adversos relacionados con el tratamiento. Los costos en cada línea se basan en distribuciones mixtas de terapias y ascienden a £ 973 para la primera terapia posterior a la progresión por ciclo y £ 860 para la segunda terapia posterior a la progresión. También se incluyeron los costos del tratamiento de los eventos adversos.

SMC no presentó las estimaciones de costo efectividad que informaron la decisión, debido a las preocupaciones comerciales de confianza con respecto al PAS.

El análisis económico presentado por la compañía patrocinadora del producto, se asoció con algunas limitaciones:

- La evidencia de duraciones de SLP y tiempo de tratamiento fueron muy similares, mientras que el enfoque del caso base del modelo para estos criterios de valoración relacionados dio como resultado extrapolaciones divergentes. El análisis de sensibilidad indicó que los resultados fueron cada vez más sensibles al uso de la SLP como un proxy de la duración del tratamiento para ambas comparaciones.
- Puede haber cierta incertidumbre asociada con la estimación de SG incluido en el análisis. La mediana de SG fue mayor en el grupo de palbociclib más fulvestrant, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, se observa que la SG en el estudio PALOMA-3 fue un criterio de valoración secundario y el diseño del ensayo no se optimizó para detectar significación estadística.
- Se aplicó una ventaja en la calidad de vida para palbociclib más fulvestrant en comparación con los comparadores en el estado de enfermedad estable (sin progresión). Esto reflejó una diferencia significativa en las puntuaciones de EQ 5D en los períodos relevantes del estudio PALOMA-3; sin embargo, el posible desenmascaramiento puede haber afectado la evaluación de la calidad de vida. La empresa remitente proporcionó información adicional análisis de sensibilidad estableciendo los valores de utilidad de la SLP iguales en cada brazo del estudio y esto dio como resultado aumentos modestos en la relación costo-efectividad.

Se consideró los beneficios de palbociclib en el contexto de los modificadores de decisión de SMC que se pueden aplicar cuando se encuentran relaciones de costo-efectividad altas y como palbociclib es un medicamento huérfano, se puede aceptar una mayor incertidumbre en el caso económico.

Después de considerar toda la evidencia disponible y los resultados del proceso PACE, el SMC aceptó palbociclib para su uso en el NHS de Escocia.

Fulvestrant y everolimus más exemestano se consideran los comparadores predominantes, sin embargo, exemestano y tamoxifeno también pueden considerarse

comparadores menores en este contexto. Los costos de los comparadores relevantes se muestran en la siguiente tabla:

Medicine	Dose Regimen	Cost per year (£)
Palbociclib Fulvestrant	125mg orally for first 21 days of 28-day cycle 500mg IM day 0, 14, 28 then every 28 days	45,141 (45,664 in year 1)
Everolimus Exemestane	10mg orally once daily 25mg orally once daily	34,855
Fulvestrant	500mg IM day 0, 14, 28 then every 28 days	6,791 (7,314 in year 1)
Exemestane	25mg orally once daily	106
Tamoxifen	20mg orally once daily	24

Ribociclib más fulvestrant

Consejo Escocés de Medicamentos del Sistema de Salud Público (SMC).⁷⁷

Para su inclusión en el sistema de salud de Escocia, el fabricante presentó un análisis de costo-utilidad que compara ribociclib más fulvestrant con fulvestrant solo o exemestano más everolimus en mujeres que han recaído durante o dentro de los 12 meses posteriores a la terapia endocrina (neo) adyuvante completa, o que progresaron con la terapia endocrina de primera línea para pacientes cáncer de mama avanzado. El horizonte temporal del análisis fue de 40 años y se utilizó un modelo semi-Markov con los siguientes estados: SLP, sobrevida post progresión (SPP) y muerte. Los datos de SLP del fueron extraídos del estudio MONALEESA y se utilizaron en el análisis para la comparación versus fulvestrant, con extrapolación según fuera necesario.

Se evaluaron una serie de posibles distribuciones para la extrapolación. Para el SLP, se utilizaron los datos del tiempo de falla del paciente individual para estimar las probabilidades del modelo. Este análisis utilizó los datos SLP combinados de la subpoblación B en lugar de los datos de los brazos de ribociclib y fulvestrant individualmente, ya que la diferencia en SLP no fue estadísticamente significativa entre los brazos. Por tanto, se supuso que el SLP era el mismo entre ribociclib más fulvestrant y fulvestrant.

Un meta-análisis en red se utilizó como fuente de datos de SLP para modelar los beneficios de SLP para ribociclib más fulvestrant en comparación con everolimus más exemestano. Se utilizó el mismo supuesto anterior con respecto a la ausencia de diferencias en SLP versus everolimus más exemestano. No se presentó evidencia específica para respaldar esta suposición, por lo que es una fuente de incertidumbre.

Los datos de tiempo de falla de pacientes individuales de la subpoblación B de MONALEESA-3 también se utilizaron para estimar el tiempo hasta la interrupción del tratamiento (TTD) para ribociclib más fulvestrant y fulvestrant solo.

⁷⁷ The Scottish Medicines Consortium (SMC). Ribociclib 200 mg film-coated tablet. 4 October 2019. NHS Scotland

Los valores de utilidad se estimaron a partir del estudio MONALEESA-3 donde se midió la calidad de vida utilizando EQ-5D-5L. Se utilizaron los mismos valores para todos los tratamientos sobre la base de que no había diferencias significativas entre los brazos del estudio en términos de valores de EQ-5D. Se asumió que los valores utilizados reflejaban las desutilidades del tratamiento.

Los costos en el modelo relacionados con los costos de adquisición, seguimiento y administración de medicamentos (para fulvestrant), los costos del estado de salud para los estados de SLP y PPS se estimaron a partir del uso de recursos para los paquetes de atención recomendados en las guías clínicas, como se usa en otras evaluaciones de tecnología de la salud.

La empresa presentó un esquema de acceso de pacientes y se evaluó como aceptable para su implementación en el NHS de Escocia. También existen descuentos de PAS para fulvestrant y everolimus, estos se incluyeron en los resultados utilizados para la toma de decisiones de SMC mediante el uso de estimaciones de los precios de PAS de comparación.

SMC no puede presentar los resultados proporcionados por la empresa que utilizó una estimación del precio de PAS para fulvestrant y everolimus debido a la confidencialidad comercial y leyes de competencia.

Los resultados de costo efectividad del caso base se muestran en la siguiente tabla:

ribociclib plus fulvestrant versus:	Incremental cost-effectiveness ratio (ICER)
fulvestrant	£101,277
everolimus plus exemestane	Dominant

En la siguiente tabla se muestran el análisis de sensibilidad

ICER de los tratamientos vs fulvestrant:

	Sensitivity analysis	ICER
1	TTD based on unrestricted Gompertz distribution	£124,546
2	25% increase in medication costs	£125,832
3	PFS HR increased by 25%	£118,990
4	TTD based on restricted Gompertz distribution	£118,118
5	25% disutility applied to all health states	£109,924
6	PFS was based on the exponential distribution.	£105,821

ICER = Incremental cost-effectiveness ratio, TTD = time to treatment discontinuation, PFS = progression-free survival. HR = hazard ratio

ICER de los tratamientos versus everolimus más exemestano:

	Sensitivity analysis	ICER
1	TTD based on unrestricted Gompertz distribution	£108,254
2	TTD based on restricted Gompertz distribution	£86,886
3	PFS was based on the exponential distribution	£90,359
4	No differences in PFS	dominant

ICER = Incremental cost-effectiveness ratio, TTD = time to treatment discontinuation, PFS = progression-free survival

Las debilidades observadas en el análisis:

- En la comparación indirecta versus everolimus más exemestano. Las diferencias en la SLP se incluyeron en los beneficios modelados, sin embargo, la empresa que presentó la solicitud proporcionó un análisis adicional a pedido para eliminar la diferencia de la SLP (análisis de sensibilidad).
- Para ambas comparaciones, el análisis predice ganancias de años de vida para ribociclib más fulvestrant, sin embargo, existe incertidumbre asociada con la inmadurez de los datos proporcionados en la presentación del SMC. La empresa proporcionó información adicional relacionada con el análisis de supervivencia actualizado, sin embargo, el análisis económico no se actualizó para reflejar estos datos actualizados.
- Existe incertidumbre asociada con el modelo del tiempo hasta la interrupción del tratamiento y los ICER fueron particularmente sensibles a la elección de las distribuciones elegidas.
- Existe incertidumbre asociada con la suposición de que no hay diferencias en la supervivencia posterior a la progresión, particularmente con respecto a la comparación con everolimus más exemestano. Se desconoce el impacto de esto en el ICER.

El Comité también consideró los beneficios del ribociclib en el contexto de los modificadores de decisión de SMC que se pueden aplicar cuando se encuentran tasas de costo-efectividad altas y acordó que se cumplió el criterio para una mejora sustancial en la esperanza de vida en la población de pacientes a la que se apunta en la presentación. Además, como ribociclib es un medicamento huérfano equivalente, SMC puede aceptar una mayor incertidumbre en el caso económico.

En la siguiente tabla se muestran los comparadores más relevantes:

Medicine	Dose Regimen	Cost per year (£)
ribociclib plus fulvestrant	ribociclib 600mg oral once daily plus fulvestrant 500mg intramuscular every 2 weeks for the first 3 doses, then 500mg every month	45,141 (45,664 in year 1)
abemaciclib plus fulvestrant	abemaciclib 150mg oral twice daily plus fulvestrant 500mg intramuscular every 2 weeks for the first 3 doses, then 500mg every month	45,141 (45,664 in year 1)
palbociclib plus fulvestrant	palbociclib 125mg oral once daily for first 21 days of 28-day cycle plus fulvestrant 500mg intramuscular every 2 weeks for the first 3 doses, then 500mg every month	45,141 (45,664 in year 1)
exemestane plus everolimus	everolimus 10mg oral once daily plus exemestane 25mg oral once daily	35,519
fulvestrant	500mg intramuscular every 2 weeks for the first 3 doses, then 500mg every month	6,791 (7,314 in year 1)

Abemaciclib más fulvestrant

Consejo Escocés de Medicamentos del Sistema de Salud Público (SMC)⁷⁸

El fabricante presentó un análisis de costo-utilidad comparando abemaciclib en combinación con fulvestrant, con fulvestrant solo, exemestano más everolimus, tamoxifeno y exemestano solo. En este análisis se realizó un modelo de supervivencia durante un horizonte de tiempo de 25 años que incluyó tres estados de salud: SSP, supervivencia posterior a la progresión y muerte. El modelo utilizó ciclos semanales y una corrección de medio ciclo.

Para la comparación con fulvestrant, se tomaron datos clínicos del estudio MONARCH 2 que comparó abemaciclib más fulvestrant con fulvestrant solo. El resultado primario fue SLP evaluada por el investigador mostraron un aumento significativo de la SLP con abemaciclib más fulvestrant. La sobrevida global se incluyó como criterio de valoración secundario, pero los datos fueron inmaduros y aún no se había alcanzado la mediana de supervivencia. Para las comparaciones con exemestano, exemestano más everolimus y tamoxifeno, los efectos relativos del tratamiento de la NMA o la comparación indirecta ajustada se aplicaron a la curva de fulvestrant para proporcionar los datos clínicos de estas comparaciones.

El comité observó las siguientes limitaciones de la evaluación económica:

- En la comparación con fulvestrant, aunque los datos del estudio directo muestran que abemaciclib es superior a fulvestrant en términos de SLP, los datos de SG son inmaduros y aún no se ha alcanzado la mediana de supervivencia. Existe una tendencia a una mayor supervivencia, pero hay una falta de evidencia sólida que respalde la ganancia de años de vida para abemaciclib predicha por el modelo económico. La compañía proporcionó algunos análisis de sensibilidad para probar la ganancia de SG, con poco impacto en los resultados, incluso cuando la supervivencia se redujo en un 50%. La compañía explicó que este resultado inusual se debió al enfoque adoptado en el análisis de sensibilidad en el que solo se redujo el tiempo en el estado de salud posterior a la progresión, ya que los datos de SLP eran más maduros y, por lo tanto, se consideraban menos inciertos. Como este estado de salud se asocia con mayores costos y menor calidad de vida, la reducción del tiempo en este estado de salud no tuvo un gran impacto negativo en los resultados.
- Para la comparación con exemestano más everolimus, los datos clínicos se basan en un NMA que tenía algunas limitaciones y, por lo tanto, los resultados de esta comparación son más inciertos. Además, la NMA mostró que no hay diferencias estadísticamente significativas entre abemaciclib y exemestano más everolimus, pero las diferencias numéricas se incluyeron en el modelo, lo que resultó en una ganancia de años de vida con abemaciclib. Como se señaló anteriormente, se proporcionó un análisis de sensibilidad adicional para probar la ganancia SG predicha por el modelo.
- Se proporcionó un análisis de sensibilidad en el que el valor de utilidad posterior a la progresión aumentó de 0,505 a 0,6 y esto mostró que los resultados eran relativamente sensibles a los cambios en este parámetro. Los valores de utilidad utilizados en el caso base son comparables a los utilizados en presentaciones

⁷⁸ The Scottish Medicines Consortium (SMC). Abemaciclib 50mg, 100mg and 150mg tablets. 5 April 2019

anteriores de SMC en esta indicación, pero también se señaló que el valor de utilidad posterior a la progresión basado en los datos de calidad de vida del estudio MONARCH 2 no se usó en el modelo.

- El estudio CONFIRM se utilizó para extrapolar los datos de supervivencia largo plazo, de los pacientes tratados con fulvestrant. Sin embargo, los pacientes de este estudio recibieron un tratamiento previo más intenso que los del estudio MONARCH 2. El análisis de sensibilidad para la duración del horizonte de tiempo del modelo mostró cierta sensibilidad al uso de un enfoque de extrapolación alternativo.

En la siguiente tabla se muestran los costos de los comparadores más relevantes

Medicine	Dose Regimen	Cost per year (£)
abemaciclib plus fulvestrant	abemaciclib 150mg oral twice daily plus fulvestrant 500mg intramuscular every 2 weeks for the first 3 doses, then 500mg every month	45,664
fulvestrant	500mg intramuscular every 2 weeks for the first 3 doses, then 500mg every month	7,314
everolimus plus exemestane	everolimus 10mg oral once daily plus exemestane 25mg oral once daily	34,855
exemestane	25mg oral once daily.	106
tamoxifen	20mg oral once daily	34

Instituto Nacional para la Excelencia de la atención en salud (NICE)

Ribociclib⁷⁹

El comité evaluador de NICE evaluó el costo efectividad de ribociclib más fulvestrant en personas que podrían recibir exemestano más everolimus.

Reconoció que existe incertidumbre sobre el uso del NMA más apropiado para estimar la sobrevida libre de progresión, la curva paramétrica más apropiada para extrapolar la SG y las suposiciones a usar para modelar el tiempo para detener la interrupción de everolimus. El caso base presentado por la compañía, el caso base principal del ERG y la mayoría de los análisis exploratorios dieron como resultado un ICER que está dentro del rango que NICE normalmente considera un uso costo efectivo de los recursos del NHS. Estos ICER se presentan de forma confidencial para el programa de acceso del paciente para ribociclib y everolimus y el acuerdo comercial para fulvestrant.

El comité concluyó que podría recomendar ribociclib con fulvestrant como una opción para el tratamiento del cáncer de mama con receptor hormonal positivo, HER2 negativo, localmente avanzado o metastásico en personas que han recibido terapia endocrina

⁷⁹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. Technology appraisal guidance Published: 20 December 2017

previa solo si exemestano más everolimus es la alternativa más apropiada a un tratamiento. Inhibidor de CDK 4/6.

Palbociclib⁸⁰

El comité consideró el análisis costo efectividad de palbociclib más fulvestrant en personas que podrían recibir exemestano más everolimus. En el caso base la compañía incluyó el esquema de acceso confidencial de pacientes para palbociclib, sin embargo, no incluyó el esquema de acceso confidencial de pacientes para everolimus (que reduce los costos de exemestano más everolimus). Sin el descuento para everolimus, el índice de costo-efectividad incremental (ICER) del caso base de la compañía en comparación con everolimus más exemestano fue de £ 8.176 por año de vida ganado ajustado por calidad (AVAC).

El ERG realizó algunos cambios en el modelo de la compañía en su caso base preferido, que incluyen:

- Estimar la SLP, SG y el tiempo hasta la interrupción del tratamiento utilizando los datos de PALOMA-3
- modificar los supuestos de la terapia posterior a los supuestos preferidos del ERG
- eliminar los costos diarios de descarte de medicamentos por vía oral
- incluir consultas oncológicas mensuales en todos los estados de salud.

El comité no aceptó todos los supuestos en el caso base preferido de la empresa o de ERG. Concluyó que los ICER plausibles de ambos enfoques eran inciertos.

b. Disponibilidad en el Perú

En el mercado farmacéutico nacional no se encuentra disponible Abemaciclib y Palbociclib.

Ribociclib 200 mg en comprimidos recubiertos, se encuentra disponible con un precio por unidad de S/230.97 soles y en una presentación de 65 comprimidos recubiertos, a un precio de S/14,551.11 soles.⁸¹

XII. RESUMEN

- El Cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) es un término relativamente inespecífico: se refiere a tumores voluminosos e invasivos con diversos grados de afección en la piel de la mama y/o de la pared torácica, o bien casos con afección ganglionar axilar o supraclavicular. De forma más común se refiere a estadios III, con enfermedad primaria y ganglionar avanzada sin evidencia de metástasis a distancia. El cáncer de mama se considera metastásico (CMM) si la enfermedad se ha propagado más allá de la mama y los ganglios linfáticos ipsolaterales (axilares, mamaros internos, infra y supraclaviculares). Algunas mujeres presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, mientras que otras mujeres pueden desarrollar la enfermedad metastásica a pesar de las mejoras en las terapias adyuvantes. CMM se refiere al estadio

⁸⁰ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. Technology appraisal guidance Published: 20 December 2017

⁸¹ DIGEMID-MINSA. Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos. [Internet] [citado Octubre 2021]. Disponible en: <http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>

IV. En algunas guías de práctica clínica, sumarios y evidencia científica, estos dos estadios se pueden encontrar bajo la denominación de cáncer de mama avanzado (CMA).

- Si bien los tratamientos para el cáncer de mama metastásico continúan mejorando, no existe cura una vez que se desarrollan metástasis distantes. Además, aunque ocasionalmente los pacientes con CMM se benefician de la resección quirúrgica para una recurrencia aislada y muchos requieren radioterapia para paliación en un sitio específico (o tratamiento definitivo de metástasis cerebral), en general, el cáncer de mama recurrente o metastásico debe abordarse de manera sistémica para que el efecto terapéutico llegue a todos los sitios de la enfermedad. Hay dos intervenciones principales: terapia hormonal y quimioterapia.
- La quimioterapia o terapia citotóxica para el CMM inicialmente consistió en regímenes de agente único. Actualmente, la terapia combinada se considera desde el principio, según el estado funcional del paciente, debido a las tasas de respuesta más altas. En los casos de una enfermedad potencialmente mortal y/o síntomas graves que requieren un alivio rápido, pueden ser preferibles las combinaciones de agentes citotóxicos debido a su alta tasa de respuesta, al inicio temprano del beneficio clínico y los ensayos aleatorizados han demostrado una ventaja de supervivencia. Sin embargo, esta práctica no se ha adoptado ampliamente, porque la combinación es más tóxica y los diseños de los estudios son defectuosos.
- La terapia hormonal es ampliamente aceptada como la terapia inicial de primera línea para la mayoría de los pacientes con CMM HER2(-) con RH (+) con metástasis en la piel, los ganglios linfáticos o el hueso, siempre que las metástasis no progresen a crisis viscerales o progresión clínica rápida que requiera un rápido control de los síntomas y/o la enfermedad. Las respuestas al tratamiento endocrino, tienden a ser más breves con cada terapia subsiguiente hasta que el uso de la quimioterapia se vuelve inevitable.
- Después de tres líneas de terapia endocrina, la probabilidad de respuesta a una mayor manipulación endocrina es baja. Entre los agentes citotóxicos dirigidos que se emplean para la terapia de combinación, se encuentran los inhibidores de citoquina dependientes de ciclina 4/6 (CDK4/6). Los tres inhibidores de CDK 4/6: Abemaciclib, Palbociclib o Ribociclib se han estudiado en combinación con terapia endocrina en primera línea y segunda línea y están aprobados por la FDA en este contexto.
- La búsqueda de la evidencia científica sobre la eficacia clínica de los 3 inhibidores de CDK 4/6 en combinación con fulvestrant para la indicación solicitada, ha permitido evidenciar escasa evidencia que ha permitido identificar estudios pivotaes realizados para la obtención de la aprobación por las Agencias Reguladoras de medicamentos.
 - Para Ribociclib más fulvestrant se ha encontrado el estudio MONALESSA-3, que lo comparó con fulvestrant más placebo en pacientes con cáncer de mama avanzado HR (+), HER2 (-) que no habían recibido tratamiento previo en el entorno avanzado o habían recibido hasta una línea de terapia endocrina previa. Los resultados permiten observar un beneficio en SG a los 42 meses muy marginal con tendencia a la no significancia entre los dos grupos de tratamiento (HR de muerte = 0,72, IC del 95%, 0,57 a 0,92).

- Para Palbociclib en combinación fulvestrant se encontró el estudio PALOMA- 3, que lo comparo con fulvestrant más placebo en pacientes que progresaron durante el tratamiento con terapia endocrina. Los resultados mostraron que la SG a los 34,9 meses de seguimiento no presento diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento (HR = 0,81 IC del 95%, 0,64 a 1,03; p = 0,09).
- Para Abemaciclib en combinación con fulvestrant se encontró el estudio MONARCH 2, que lo comparó con fulvestrant más placebo, para el tratamiento en mujeres con cáncer de mama avanzado que progresó mientras recibía TE previa. Los resultados mostraron que las diferencias en SG a los 47,7 meses muestran un beneficio muy marginal a favor de abemaciclib más fulvestrant con tendencia a no significancia entre los dos grupos de tratamiento (HR=0,757; IC del 95%, 0,606-0,945; p = 0,01).
- En relación a la seguridad se encontró los siguientes reportes:
 - Para ribociclib más fulvestrant en comparación a placebo más fulvestrant en el estudio MONALEESA-3, se reportaron que los eventos adversos fueron generalmente más frecuentes en el grupo de ribociclib. Los eventos adversos de grado 3 o 4 más comunes fueron neutropenia (57,1% en el grupo de ribociclib y 0,8% en el grupo de placebo) y leucopenia (15,5% en el grupo de ribociclib y 0% en el grupo placebo). Otros eventos adversos de grado 3 o 4 de especial interés fueron los efectos tóxicos hepatobiliares (13,7% y 5,8%, respectivamente) y el intervalo QT prolongado (3,1% y 1,2%, respectivamente). Se observó enfermedad pulmonar intersticial de grado 3 o 4 en 1 paciente (0,2%) en el grupo de ribociclib y en ningún paciente en el grupo de placebo.
 - Para palbociclib en combinación fulvestrant en comparación a placebo más fulvestrant en el estudio PALOMA- 3, se reportaron eventos adversos de mayor frecuencia en el grupo de palbociclib más fulvestrant que incluyeron neutropenia, leucopenia, fatiga y náuseas. Así mismo los EA hematológicos fueron más frecuentes en el grupo de palbociclib-fulvestrant: Neutropenia (cualquier grado) en el 78,8% frente al 3,5%, leucopenia en el 45,5% frente al 4,1%, anemia en el 26,1% frente al 9,9% y trombocitopenia en 19,4% frente a 0%. Se observaron EA de grado 3 o 4 entre ellos neutropenia en el 62,0% frente al 0,6%, Leucopenia en el 25,2% frente al 0,6%, anemia en el 2,6% frente al 1,7%, trombocitopenia en el 2,3% frente al 0%. Neutropenia en el 0,6% en los dos grupos de tratamiento.
 - Para abemaciclib en combinación con fulvestrant en el estudio MONARCH-2, se reportaron que los EA más comunes de grado 3 o superior en el grupo de abemaciclib incluyeron neutropenia (131 [29,9%]), anemia (40 [9,1%]) y leucopenia (49 [11,1%]). No se notificaron nuevos casos de neutropenia febril en relación con el análisis primario (6). La diarrea fue el EA no hematológico más frecuente informado en el grupo de abemaciclib con 64 (14,5%) eventos CTCAE de grado 3. La mayoría de los casos de diarrea se produjeron durante las primeras 4 semanas de iniciación con abemaciclib y se trataron eficazmente con loperamida o ajustes de dosis. La interrupción del tratamiento debido a la diarrea fue infrecuente (1,4%). Dentro del subconjunto de pacientes que habían estado en el estudio durante 1 año o más (abemaciclib, n = 240 frente al brazo de placebo, n = 89), nuevos episodios de diarrea emergentes del tratamiento de cualquier grado que aparecieron después de 1 año o más de tratamiento se notificaron en

68 pacientes (28,3%) en el grupo de abemaciclib frente a 10 (11,2%) en el grupo de placebo.

- En relación a los precios y disponibilidad de los medicamentos de estudio, en el mercado farmacéutico nacional no se encuentra disponible abemaciclib y palbociclib. Ribociclib 200 mg en comprimidos recubiertos se encuentra disponible con un precio por unidad de S/. 230.97 soles.

XIII. CONCLUSIÓN

En base a la evidencia científica disponible sobre los medicamentos inhibidores de quinasas dependientes de Ciclina 4/6 (CDK4/6) Abemaciclib, Palbociclib y Ribociclib, en combinación con fulvestrant, para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico con RH (+) y HER2 (-), como terapia endocrina inicial o después de la progresión de la enfermedad con terapia previa; el Equipo Técnico acuerda **no incluir** los medicamentos a la Lista Complementaria de Medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), debido a que la evidencia científica disponible a la fecha es incierta por contar con datos inmaduros de los ensayos clínicos que al momento no permiten observar un beneficio clínico relevante para la salud en este grupo de pacientes.

**ESTRATEGIA DE BUSQUEDA**

Base de datos	Árbol de búsqueda	Estudios
PubMed	<p>(((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) AND "Fulvestrant"[Mesh]) AND "Anastrozole"[Mesh]) OR "Aromatase Inhibitors"[Mesh]) AND "Mortality"[Mesh]) Filters applied: Randomized Controlled Trial 36 results Ninguno cumplió con los criterios de inclusión</p> <p>(((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) AND "Fulvestrant"[Mesh]) AND "Anastrozole"[Mesh]) OR "Aromatase Inhibitors"[Mesh]) AND "Mortality"[Mesh]) Filters applied: Clinical Trial. 40 results Ninguno cumplió con los criterios de inclusión</p> <p>(((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) AND "Fulvestrant"[Mesh]) <i>iltros aplicados: Ensayo controlado aleatorizado, en los últimos 5 años</i> 43 resultados 2 estudios cumplieron con los criterios de inclusión</p>	Robertson JFR, 2017 Robertson JFR ,2018
ACCESSSS Smart Search Best evidence for health care	Fulvestrant AND advanced breast cancer Dynamed: 15 monografías elegibles 2 BMJ Best Practice: 1 monografía elegible Estudios:25 elegible 1 Revisiones sistemáticas: 1 elegible	Sumarios Uptodate: 1 monografía Dynamed: 2 monografías BMJ Best Practice:1 monografía RS: Cochrane 2017 Estudios: Falcon 2016
Cochrane	Fulvestrant AND advanced breast cancer	RS: Cochrane 2017
INAHTA	Fulvestrant CADTH: 1ETS	CADTH-ETS 2018