PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 09 -2021

Inhibidores de Quinasas dependientes de ciclina CDK4/6

EN COMBINACION CON UN INHIBIDOR DE AROMATASA EN PACIENTES MUJERES POST MENOPAUSICAS CON CANCER DE MAMA AVANZADO O METASTASICO CON POSITIVIDAD A RECEPTORES HORMONALES RH+ Y NEGATIVIDAD AL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO HUMANO HER2 (-) COMO TERAPIA ENDOCRINA INICIAL

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

Lima, Octubre del 2021

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

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

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

Maruja Crisante Núñez
Directora Ejecutiva
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

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

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: Equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Uso Racional de Medicamentos

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 un inhibidor de aromatasa en pacientes mujeres post menopaúsicas con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad a receptores hormonales RH+ y negatividad al receptor del factor de crecimiento epidérmico humano HER2 (-) como terapia endocrina inicial. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión rápida N°----. Lima, Perú. octubre 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 3

II. DATOS DEL MEDICAMENTO 3

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 3

a. PREGUNTA CLÍNICA 3

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 4

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA 4

a. BREVE DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD 4

b. CLASIFICACIÓN DEL CANCER DE MAMA 5

c. EPIDEMIOLOGÍA 6

d. DIAGNOSTICO 7

e. TRATAMIENTO HABITUAL 7

V. TECNOLOGIA A EVALUAR 11

a. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR 11

b. MECANISMO DE ACCIÓN 12

c. FARMACOCINETICA Y TOXICIDAD 12

VI. TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE CDK4/6 13

a. SUMARIOS 13

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES) 13

a. ENSAYOS CLÍNICOS 15

a. EVALUACIÓN DE TECNOLOGIAS SANITARIAS (ETS) 22

VII. EVIDENCIA EN SEGURIDAD 27

a. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS 27

b. ENSAYOS CLÍNICOS 29

VIII. ESTATUS REGULATORIO 30

a. AGENCIAS REGULADORAS 30

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) 33

IX. REGISTROS SANITARIOS EN EL PERÚ 33

X. COSTOS 33

a. ESTUDIOS FARMACOECONOMICOS 33

b. DISPONIBILIDAD EN EL PERÚ 35

XI. RESUMEN 35

XII. CONCLUSIÓN 37

La presente Revisión Rápida fue elaborada por el área de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Uso Racional de Medicamentos (ETS-URM)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista complementaria de medicamentos para enfermedades neoplásicas

I. ANTECEDENTES

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y los Institutos Regionales de Enfermedades Neoplásicas del Norte (IREN Norte) solicitan la inclusión de los medicamentos Inhibidores de quinasa Dependientes de Ciclina 4/6 (CDK 4/6), que incluyen Abemaciclib, Ribocliclib y Palbocliclib 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 un inhibidor de aromatasa en pacientes mujeres post menopaúsicas con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad a receptores hormonales RH+ y negatividad al receptor del factor de crecimiento epidérmico humano HER2 (-) como terapia endocrina inicial. En la solicitud las instituciones reportan tener 160 (INEN), 5 (IREN norte) pacientes por año.

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Ribociciclib, Palbociclib y Abemaciclib
Formulación propuesta para revisión:	Ribociciclib 200 mg tableta Palbociclib 125,100,75 mg tabletas Abemaciclib 150 mg tabletas
Alternativas de PNUME:	

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

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

P	Mujeres post menopaúsicas con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad a receptores hormonales RH (+) y negatividad al receptor del factor de crecimiento epidérmico humano HER2 (-)
I	Inhibidores de quinasas dependientes de ciclina CDK4/6 (Ribociciclib, Palbociclib y Abemaciclib) en combinación con inhibidores de Aromatasa (Anastrozol, Letrozol, exemestano)
C	Terapia endocrina
O	Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta objetiva, calidad de vida, eventos adversos

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipos de estudios:
La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes[1] y se consideró los siguientes estudios:
- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

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

Fuentes de información:
- 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 Julio 2021.

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO O LOCALMENTE AVANZADO

a. BREVE 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.[2]

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).[3] Algunas mujeres presentan enfermedad metastásica en el momento del

[1] Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.
[2] Bautista-Hernándeza 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
[3] BMJ Best Practice. Metastatic breast cancer. March 2021

diagnóstico, mientras que otras mujeres pueden desarrollar la enfermedad metastásica a pesar de las mejoras en las terapias adyuvantes.[4] 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.[5] En algunos guías de práctica clínica, sumarios y evidencia científica, estos dos estadios se pueden encontrar bajo la denominación de cáncer de mama avanzado (CMA).

b. CLASIFICACIÓN DEL CANCER DE MAMA

Según expresión del receptor de estrógeno (ER) y HER2.

Las hormonas estrógeno y progesterona estimulan el desarrollo de algunos cánceres de mama, que se les conoce como cáncer de mama sensibles a las hormonas o dependientes de las hormonas. Los receptores hormonales son de dos tipos: receptores de estrógeno (ER) y receptores de progesterona (PR) cuando se activan cambia la expresión de genes específicos que estimulan la multiplicación de las células.[6]

El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2/neu) se encuentran normalmente en las células, su sobrexpresión, da lugar al desarrollo del cáncer de mama.

En función de la expresión en las células cancerosas de los receptores ER, PR y HER2/neu, el cáncer de mama se clasifica en uno de los siguientes subtipos:[6]

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

Los que expresan receptores de estrógeno o de progesterona o ambos, se llama Cáncer positivo para receptores hormonales (positivos para RH). La mayoría de los cánceres de mama positivos para el receptor de estrógeno son también cánceres de mama positivos para el receptor de progesterona.[6]

Según riesgo de recaída

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 son triples negativos. El subtipo Luminal A es el de mejor pronóstico y el basal like el de peor pronóstico.[7]

Según estadificación [8]

Según la extensión de la enfermedad, los subtipos de cáncer de mama se clasifican en estadios. Un cáncer de mama en estadio I es un cáncer en una etapa inicial y un estadio IV

[4] 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.
[5] BMJ Best Practice. Metastatic breast cancer. March 2021
[6] Instituto Nacional del Cancer NIH. Terapia hormonal para el cáncer de seno. Marzo 2021
[7] SEOM. Clasificación molecular del cáncer de mama. feb 2020 https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=8
[8] SEOM. Cáncer de mama - Estadificación. feb 2020. https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=8

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.

c. 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.[9]

En el Perú en el año 2020 se presentaron Total: 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.[10]

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.[12]

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.[13]

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, 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

[9] 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
[10] The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved - March, 2021
[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] American Society of Clinical Oncology (ASCO). Cáncer de mama metastásico: Estadísticas.Cancer Net. 2021
[13] 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. Registration and login required.

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%).[14]

d. DIAGNOSTICO

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.[15]

CANCER DE MAMA MESTASTASICO[16]

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 por ciento 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.

e. TRATAMIENTO HABITUAL[17]

El tratamiento del cáncer requiere un enfoque organizado, multidisciplinar y personal calificado de trabajo dentro de una infraestructura funcional. [18]
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. 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 manejo del dolor, así como el apoyo psicosocial y espiritual.[19] Los posibles objetivos de la terapia paliativa son maximizar la supervivencia general sin progresión, reducir los síntomas relacionados con el tumor,

[14]Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM). Guia para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico. 2015
[15] 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
[16] 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.
[17] BMJ Best Practice. Metastatic breast cancer. March 2021
[18] 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
[19] 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

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.[20,21] 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 y la agresividad 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.[22]

Tratamiento sistémico de cáncer de mama metastásico[23]

Aunque los tratamientos para el cáncer de mama metastásico continúan mejorando, no existe cura una vez que se desarrollan metástasis distantes.[24] 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.[24]

<u>Terapia hormonal o endocrina</u>
Este tipo de terapia es para las mujeres con tumores positivos para el receptor de estrógeno (ER) o el receptor de progesterona (PgR),[23] su objetivo es bloquear la proliferación de células

[20] BMJ Best Practice. Metastatic breast cancer. March 2021
[21] 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
[22] 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
[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

de cáncer de mama inducida por estrógenos. En mujeres posmenopausicas se utilizan tres clases de terapia endocrina[23]:

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 aromatasa (IA), como el letrozol, el anastrozol y el exemestano, reducen la producción de estrógeno mediante la inhibición de la enzima aromatasa (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.

Terapia citotóxica

La quimioterapia 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. Sin embargo, 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.

Cuando el paciente tiene 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 y al inicio temprano del beneficio clínico. Los ensayos aleatorizados han demostrado una ventaja de supervivencia para el uso de una combinación de dos fármacos frente a un solo agente, pero esta práctica no se ha adoptado ampliamente, porque la combinación es más tóxica y los diseños de los estudios eran 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 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]

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 los 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 negativo[25]

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 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 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 antes debido a los efectos adversos. El megestrol puede ser eficaz para estimular el apetito en mujeres con CMM que padecen anorexia.

En este grupo de pacientes 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: Abemaciclib, Palbociclib o Ribociclib

Los tres inhibidores de CDK 4/6 se han estudiado en combinación con un inhibidor de aromatasa no esteroideo en la primera línea y segunda línea y están aprobados por la FDA en este contexto.

[25] BMJ Best Practice. Metastatic breast cancer. March 2021

V. TECNOLOGIA A EVALUAR

INHIBIDORES DE QUINASAS DEPENDIENTES DE CICLINA4/6 (CDK 4/6)

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.[26] En Europa, los CDKI también han recibido autorizaciones de comercialización de la Agencia Europea de Medicamentos[27]

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). Este estudio mostró una supervivencia libre de progresión (SLP) significativamente más prolongada con palbociclib más letrozol en comparación a letrozol. Este hallazgo apoyó la aprobación acelerada de la FDA del uso combinado de palbociclib y letrozol para esta indicación en los Estados Unidos. Para confirmar los hallazgos de PALOMA-1 y evaluar aún más la seguridad y eficacia, se diseñó el estudio PALOMA-2, un estudio con mayor población que PALOMA-1, como terapia de primera línea para mujeres posmenopáusicas con Cáncer de mama avanzado RH (+), HER2(-).

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 positivo, HER2 (-), que progresaron después de la terapia endocrina, según las mejoras significativas en la SLP y la tasa de respuesta objetiva ORR observadas en el estudio MONARCH 2. En febrero del 2018 fue aprobado por la FDA en combinación con un inhibidor de la aromatasa no esteroideo (IANE) como terapia inicial para pacientes con CMA RH (+), HER2 (−), basado en el estudio MONARCH 3. En el análisis intermedio planificado previamente de este estudio, se observó mejoras significativas en la SLP y la ORR con un perfil de seguridad generalmente tolerable.

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). En un estudio de fase 1b en el que participaron mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptor

[26] 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

[27] 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

de estrógeno positivo y HER2 negativo, tenía un perfil de seguridad aceptable y mostraba signos de actividad clínica en combinación con letrozol, particularmente en pacientes que no habían recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada, con una tasa de respuesta global del 46% y una tasa de beneficio clínico del 79% entre los pacientes con enfermedad mensurable[28]. Fue aprobado para su comercialización por la FDA de marzo de 2017.[29]

El mecanismo de acción y eficacia de estos agentes inhibidores de CDK4/6 son similares, con algunas diferencias en su toxicidad.[30]

b. MECANISMO DE ACCIÓN

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 del retinoblastoma (Rb) controla la transición clave de la fase G1 a la S. El Rb controla la división celular temprana uniendo 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.[31]

c. FARMACOCINETICA Y TOXICIDAD

Los inhibidores de CDK 4/6, tienen una concentración inhibidora semi máxima (IC50) 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. Por lo tanto, 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.[32]

---

[28] 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

[29] 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

[30] 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.

[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.

[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

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.[33]

VI. TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE CDK4/6[34]

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

En mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico (CMM) o localmente avanzado (CMLA) con receptor Hormonal positivo y HERS2 negativo, las recomendaciones de Sumarios y Guías de Práctica Clínica se describen a continuación.

a. SUMARIOS

Best Practice[35]

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)

Para los casos de crisis visceral recomienda quimioterapia. Se prefiere la quimioterapia combinada, si se tolera, ya que ofrece mejores tasas de respuesta en tales escenarios. Se recomienda consultar los protocolos locales para la elección del régimen y las pautas de dosificación.

Dynamed.

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.

UpTo Date

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

La terapia de primera línea en estos pacientes es el siguiente:

Un inhibidor de CDK 4/6 en combinación con un inhibidor de aromatasa (AI) en lugar de un AI solo (Grado 2B). Sin embargo, otras opciones aceptables incluyen fulvestrant o anastrozol como agente único, o fulvestrant en combinación con un IA o ribociclib.

b. GUÍAS DE PRACTICA 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

[33] 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
[34] BMJ Best Practice. Metastatic breast cancer. March 2021
[35] BMJ Best Practice. Metastatic breast cancer. March 2021
[36] NCCN Guidelines for Patients Metastatic Breast Cancer 2020

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 esteroidal (anastrozol, letrozol)
Fulvestrant con inhibidor CDK4/6 (abemaciclib, palbociclib o ribociclib)
Modulador selectivo del receptor de estrógeno: tamoxifeno o tormifene

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 de Salud y Excelencia Clínica (NICE)[38]

Inhibidores de CDK 4/6: Palbociclib[39] Ribociclib[40] Abemaciclib[41]

Se recomienda su uso dentro de su autorización de comercialización, como una opción para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado con receptor hormonal positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo, como terapia endocrina inicial en adultos. Se recomienda solo si la empresa lo proporciona con el descuento acordado en el esquema de acceso del paciente.
Esta recomendación está basada en el desconocimiento que la mejora observada con estos tratamientos conduce a un beneficio de supervivencia, debido a que la evidencia aún no está disponible. Estos fármacos, tienen diferentes efectos secundarios sin embargo todos parecen funcionar tan bien entre sí. Teniendo en cuenta los acuerdos comerciales para todos los inhibidores de CDK 4/6, su uso es costo-efectivo con los recursos del NHS y puede recomendarse.

EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Abemaciclib[42], Palbociclib[43] o Ribociclib[44]

En el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, la adición de estos agentes al tratamiento hormonal consigue aumentos significativos en la SLP en primera línea. Sin embargo, no se dispone de datos maduros de SG.

---

[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
[38]National 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
[42] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Amebaciclib en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. 2019
[43] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad. Informe de posicionamiento terapéutico de palbociclib en cáncer de mama. IPT, 3/2018. V1. Fecha de publicación: 9 de enero de 2018
[44] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ribociclib en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. 2020

EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

a. ENSAYOS CLÍNICOS

Los ensayos clínicos de fase III de los Inhibidores CDK 4/6, aprobados por la FDA para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado HR + y HERS2 -, se muestran en la siguiente tabla

Estudio	Inhibidor CDK 4/6	Población de estudio	Línea de Terapia	Tamaño de la muestra	Mediana de SLP (meses) frente a placebo
Ensayos en combinación con AINE					
PALOMA-2 [17]	Palbociclib	Mujeres posmenopáusicas con HR + / HER2- ABC y sin tratamiento sistémico previo para ABC; Se permite la ET (neo) adyuvante si el intervalo libre de enfermedad es> 12 meses desde la finalización de la terapia	1 st línea	666	24,8 frente a 14,5 (HR 0,58; *p* <0,001)
MONALEESA-2 [16]	Ribociclib		1 st línea	668	25,3 frente a 16,0 (HR 0,57; *p* <0,001)
MONARCA 3 [18]	Abemaciclib		1 st línea	493	NR frente a 14,7 (HR 0,54; *p* <0,001)

Finn R and et al, (2016),[45] realizaron el reporte de los resultados del estudio PALOMA-2 un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, diseñado para confirmar y ampliar los datos de eficacia y seguridad del estudio de fase 2 (PALOMA-1), en el que se observó SLP más larga con palbociclib más letrozol que con letrozol, en el tratamiento inicial de mujeres posmenopáusicas con Cáncer de mama avanzado, RE + HER -. En este estudio 666 mujeres fueron asignaron aleatoriamente, en una proporción de 2: 1, a recibir palbociclib más letrozol o placebo más letrozol. La medida de respuesta primaria fue SLP, según la evaluación de los investigadores y entre las respuestas secundarias se incluyeron supervivencia global (SG), resultados informados por el paciente, efectos y seguridad. Para este estudio se estimó que se necesitaría un total de 347 eventos de progresión de la enfermedad o muerte para que el estudio obtenga un poder estadístico del 90% para detectar un HR=0,69 (lo que representa una reducción del 31% en el riesgo o una mediana SLP 44% más larga con palbociclib más letrozol que con placebo más letrozol (13 meses frente a 9 meses), a un nivel alfa unilateral de 0,025. El tamaño de la muestra objetivo fue de 650 pacientes. Se planificó que el comité de monitoreo de datos y seguridad realizara un análisis intermedio después de que se observara aproximadamente el 65% del número total de eventos de progresión de la enfermedad o muerte para permitir que el estudio se detuviera temprano debido a evidencia convincente de eficacia (usando un límite de eficacia preespecificado de Haybittle-Peto con un nivel alfa de 0,000013) o una falta de eficacia. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para obtener estimaciones de la mediana de SLP con las correspondientes a los dos lados.
Los resultados fueron los siguientes:
A la fecha de corte de los datos para el análisis final (26 de febrero de 2016), se habían producido un total de 331 eventos de progresión de la enfermedad o muerte (194 [43,7%] eventos en el grupo de palbociclib-letrozol y 137 [61,7%] en el grupo de placebo-letrozol, de acuerdo con la proporción de asignación de grupo de estudio de 2: 1); 199 pacientes (44,8%) seguían recibiendo palbociclib más letrozol, y 61 (27,5% seguían recibiendo placebo más letrozol.

<u>Supervivencia Libre de Progresión.</u> Mediana de SLP:
En el grupo de palbociclib-letrozol fue de 24,8 meses con un IC del 95% de 22.1 a no estimable, en comparación con 14.5 meses con un IC del 95% de 12.9 a 17.1 en el grupo de placebo-letrozol,

[45] Finn R, Miguel Martin, Rugo H, Jones S, Seock-Ah Im and et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016; 375:1925-36

El cociente de riesgo de progresión de la enfermedad o muerte:
HR= 0.58; IC del 95% de 0.46 a 0.72; p <0,001.

Supervivencia Global
Los datos sobre la supervivencia general fueron inmaduros en el momento del análisis del criterio de valoración principal. El análisis de SG final se realizará cuando ocurran un total de 390 muertes por protocolo y de acuerdo con las agencias reguladoras. Se ha mantenido el doble cegamiento para permitir un seguimiento continuo para evaluar la SG. Los investigadores del estudio sostienen que, no se sabe si esta supervivencia libre de progresión dará como resultado una supervivencia global más prolongada hasta que se complete un seguimiento adicional. Según el protocolo la fecha estimada de finalización del estudio es el 26 de agosto de 2023.

Rugo and et al, (2019)[46] presentaron los resultados actualizados de eficacia y seguridad informado por los pacientes (PRO) para la población general del estudio PALOMA-2 y en todos los subgrupos, después de un seguimiento prolongado del paciente. Este estudio está en curso para recopilar datos de SG.
En este estudio de fase 3 doble ciego, las mujeres posmenopáusicas con CMA RE+/HER2− que no habían recibido terapia sistémica para su enfermedad avanzada se asignó al azar 2: 1 a palbociclib-letrozol o placebo-letrozol. Los criterios de valoración primarios incluyeron SLP evaluada por el investigador, seguridad y los resultados informados por el paciente (PRO). Los resultados fueron los siguientes:
Después de una mediana de seguimiento de aproximadamente 38 meses, la mediana de la SLP fue de 27,6 meses para palbociclib-letrozol (n = 444) y de 14,5 meses para placebo-letrozol (n = 222) (HR=0,563; p unilateral <0,0001).
Todos los subgrupos se beneficiaron del tratamiento con palbociclib. La mejora de la SLP con palbociclib-letrozol se mantuvo en las siguientes 2 líneas de tratamiento posteriores y retrasó el uso de quimioterapia (40,4 frente a 29,9 meses para palbociclib-letrozol frente a placebo-letrozol). Se mantuvo la calidad de vida de los pacientes.

Hortobagyi and et al, (2018)[47] presentaron datos actualizados de eficacia y seguridad, junto con análisis exploratorios de biomarcadores, del estudio MONALEESA-2. En este reporte interino un total de 668 mujeres posmenopáusicas con HR+, HER2- cáncer de mama recurrente / metastásico fueron aleatorizadas (1: 1; estratificadas por presencia / ausencia de metástasis hepáticas y / o pulmonares) a ribociclib (600 mg/día; 3-semanas con /1 semana de descanso, ciclos de tratamiento de 28 días) más letrozol (2,5 mg / día; continuo) o placebo más letrozol. El criterio de valoración principal fue la SLP evaluada localmente. El criterio de valoración secundario importante fue la supervivencia global (SG). Otros criterios de valoración secundarios incluyeron la tasa de respuesta global (TRO) y la seguridad. El análisis de biomarcadores fue un criterio de valoración exploratorio. Los resultados fueron los siguientes:

En el momento del segundo análisis intermedio, la duración media del seguimiento fue de 26,4 meses.

Sobrevida Libre de progresión SLP
La mediana de SLP fue de 25,3 meses [intervalo de confianza (IC) del 95%: 23,0-30,3] para ribociclib más letrozol y 16,0 meses (IC del 95%: 13,4-18,2) para el placebo más letrozol
El HR=0,568; IC del 95%: 0,457-0,704; log-rango p=9,63 10^{-8}).

[46] Rugo H.S, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O · Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. Breast Cancer Research and Treatment (2019) 174:719–729
[47] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, YS, Sonke GS. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Annals of Oncology 29: 1541–1547, 2018.

El beneficio del tratamiento con ribociclib se mantuvo independientemente del estado de mutación de PIK3CA o TP53, la expresión total de la proteína Rb, Ki67 o p16 y los niveles de ARNm de CDKN2A, CCND1 o ESR1. Fue más pronunciado en pacientes con genes de receptores de tirosina quinasa de tipo salvaje versus alterados.

Sobrevida Global SG
Los datos de SG siguen siendo inmaduros, con 116 muertes observadas; 50 en el grupo de ribociclib y 66 en el grupo de placebo.
HR= 0,746; IC del 95%: 0,517-1,078.

Johnston S and et al; (2019), realizaron el reporte de los resultados del estudio MONARCH 3, un estudio aleatorizado, de fase III, doble ciego de abemaciclib / placebo (150 mg dos veces al día, de forma continua) más IA no esteroideo (1 mg de anastrozol o 2,5 mg de letrozol, al día). Se inscribió un total de 493 mujeres posmenopáusicas con HR+, HER2− CMA sin tratamiento sistémico previo. El criterio de valoración principal fue la SLP evaluada por el investigador (análisis final después de 240 eventos); otros criterios de valoración incluyeron evaluaciones de seguridad y respuesta. Este estudio se realizó con la finalidad de analizar los datos finales de SLP y actualizar los criterios de valoración secundarios. Los resultados fueron los siguientes:
La mediana de SLP en el grupo de abemaciclib fue 28,18 y en el grupo placebo de 14,76 meses. El HR = 0,540 IC 95% 0.418-0.698; p = 0,000002.

Mahatani and Vogel, (2019)[48], en relación a los resultados de los estudios MONALEESA-2, MONARCH-3 y Paloma-2 realizan el siguiente análisis:
Aunque estos ensayos incluyeron poblaciones de pacientes similares en general, hay ciertas características de los pacientes que estuvieron representadas en mayor medida en algunos ensayos que en otros (MONARCH 3 incluyo más pacientes asiáticos que en otros ensayos), se recomienda precaución al comparar la eficacia y seguridad de los ensayos individuales porque las conclusiones de tales comparaciones están limitadas por las diferencias en el diseño del ensayo y la población de pacientes.

	MONALEESA -2		**MONARCH -3**		**PALOMA-2**	
	RIB+LET (n=334)	**PBO+LET (n=334)**	**ABE+NSAI (n=328)**	**PBO+NSAI (n=165)**	**PAL+LET (n=444)**	**PB+LET (n=222)**
Median age, years	62	63	63	63	62	61
ECOG PS, %						
0	61	60	58	63	58	46
1	39	40	42	37	40	53
2	0	0	0	0	2	1
Race, %						
White	81	84	57	62	77	78
Asian	8	7	31	27	15	14
Other or unknown	11	9	3	4	8	9
Visceral disease, %	59	59	52	54	48	50
Bone-only disease, %	21	23	21	24	23	22
De novo metastatic disease, %	34	34	41	37	38	36
Prior (neo)adjuvant	52	51	46	48	56	57
ET, %						
Prior TAM, %	42	43	Not reported	Not reported	47[a]	44[a]
Prior CT, %	44[b]	43[b]	38	40	48[b]	49[b]

[a]In the adjuvant setting only, [b]In the neoadjuvant or adjuvant setting.

[48] Mahtani R and Vogel Ch. Addressing physician barriers to administering cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitors in first-line treatment of hormone receptor– positive, human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer. Cancer Management and Research 2019:11 513–524

La eficacia de los inhibidores de CDK4 / 6 en combinación con IA en el entorno de primera línea a partir de las últimas fechas de corte de datos provisionales para los ensayos de fase III, la mediana de SLP en pacientes que recibieron un ICDK4 / 6 en combinación con un IA varió de 25,3 a 27,6 meses (la mediana de SLP no se alcanzó, en una mediana de seguimiento de 17,8 meses en el ensayo MONARCH 3). La mediana de la SLP para el grupo control IA varió de 13,0 a 16,0 meses.
Cualquier decisión con respecto a la terapia del cáncer debe tomarse considerando los riesgos y beneficios potenciales de un régimen dado con respecto al paciente individual, por tal motivo se debe tener en cuenta los siguientes aspectos

Respuesta prolongada a la monoterapia. - Algunos pacientes pueden responder bien a la monoterapia con IA y es posible que no se beneficien lo suficiente de la adición de un inhibidor de CDK4 / 6 para superar los problemas de seguridad es importante tener en cuenta las características individuales de los pacientes al tratar el CMA. En pacientes de edad avanzada, aquellos que tienen enfermedad metastásica sólo ósea o aquellos que tienen un intervalo prolongado sin enfermedad después de completar la terapia adyuvante, la monoterapia con IA puede ser muy eficaz, con una mediana de respuestas de SLP mayor que los 13,8-16,0 meses antes mencionados demostrados en estudios de primera línea en monoterapia con IA. Sin embargo, los resultados de los ensayos aleatorizados indican que la terapia de combinación del inhibidor de CDK4 / 6 proporciona un mayor beneficio que la monoterapia con IA en cada uno de estos subgrupos, con perfiles de seguridad similares en pacientes mayores y más jóvenes.

Pacientes con enfermedad solo ósea. - Aunque todos los ensayos carecen de seguimiento a largo plazo, los datos preliminares para pacientes con enfermedad sólo ósea son prometedores y consistentes a favor de la terapia con inhibidor de CDK4 / 6 más IA sobre la monoterapia con IA. La mediana de SLP no se alcanzó en los grupos de tratamiento con inhibidor de CDK4 / 6 más IA de los ensayos PALOMA-2, MONARCH 3 y MONALEESA-2 en los puntos de corte de datos actuales para estos análisis (mediana de duración de seguimiento de 23 meses, 17,8 meses y 15,3 meses, respectivamente), lo que restringe cualquier comparación numérica de SLP entre los grupos de tratamiento.

Pacientes con un intervalo libre de enfermedad prolongado después de la terapia neoadyuvante o adyuvante. - Los pacientes con un intervalo libre de enfermedad prolongado después de la finalización de la terapia adyuvante pueden experimentar una mediana de SLP más prolongada con la monoterapia con IA en CMA de primera línea en comparación con los pacientes con un intervalo libre de enfermedad corto. En los ensayos PALOMA-2, MONA-LEESA-2 y MONARCH 3, el intervalo libre de enfermedad se calculó como el tiempo transcurrido desde el final de la última terapia neoadyuvante o adyuvante recibida hasta la aleatorización. En los pacientes que recibieron IA en monoterapia, la mediana de la SLP fue mayor en los pacientes con un intervalo libre de enfermedad prolongado frente a aquellos con un intervalo libre de enfermedad corto en el ensayo MONALEESA-2 (> 48 meses frente a ≤48 meses; 8,3 -meses de diferencia) y el ensayo PALOMA-2 (> 12 meses frente a ≤12 meses; diferencia de 2,8 meses).

En el ensayo PALOMA-2, los resultados de un análisis de subgrupos de pacientes con un intervalo libre de enfermedad de> 12 meses con una mediana de seguimiento de 23 meses informaron que la mediana de SLP en el grupo de palbociclib más letrozol fue de 25,4 meses (IC del 95%, 22,2 meses - no alcanzado; n = 178) frente a 13,8 meses (IC del 95%, 9,6–18,2 meses; n = 93) en el grupo de placebo más letrozol, una reducción del 48% en el riesgo de progresión.

Todos estos análisis informan resultados en puntos de corte de datos provisionales, a menudo con tamaños de muestra limitados. Los análisis finales con un seguimiento más

prolongado pueden definir más claramente las diferencias en la eficacia entre el inhibidor de CDK4 / 6 más la terapia con IA y la monoterapia con IA en estos pacientes.

	MONALEESA-2		**MONARCA-3**		**PALOMA-2**	
	RIB + LET	**PBO + LET**	**ABE + NSAI**	**PBO + NSAI**	**PAL + LET**	**PBO + LET**
Pacientesedad avanzada, punto de corte (n)	≥65 años (150)	≥65años (145)	≥65 años (NR)	≥65 años (NR)	≥65y<75 años (162) [a]	≥65y<75 años (94) [a]
Seguimiento medio, meses	15,3		17,8		NR	
Mediana de SLP, meses	No alcanzado	18,4	NR	NR	27,5 [a]	21,8 [una]
Razón de riesgo (IC del 95%)	0,608 (0,394–0,937)		0,57 (0,36–0,90)		0,66 [a] (0,45–0,97)	
P- valor	NR		NR		<0.016 [a]	
P. con enfermedad solo ósea, n	69	78	70	39	103	48
Seguimiento medio, meses	15,3		17,8		23	
Mediana de SLP, meses	No alcanzado	15,3	No alcanzado	No alcanzado	No alcanzado	11,2
Razón de riesgo (IC del 95%)	0,690 (0,381-1,249)		0,58 (0,27-1,25)		0,36 (0,22-0,59)	
P- valor	NR		NR		<0,0001	
Pacientes con intervalo libre de enfermedad prolongado, punto de corte (n)	>48 meses (54)	>48meses (49)	≥36meses (94)	≥36meses (40)	> 12 meses (178)	> 12 meses (93)
Seguimiento medio, meses	26,4		17,8		23	
Mediana de SLP, meses	29,6	19,2	No alcanzado	No alcanzado	25,4	13,8
Razón de riesgo (IC del 95%)	0,496 (0,274–0,898)		0,83 (0,46–1,52)		0,52 (0,37–0,73)	
P- valor	NR		NR		<0,0001	

Calidad de vida

En el ensayo PALOMA-2, no hubo diferencias en el estado de salud global, según lo medido por el cuestionario de cinco dominios Euro-Qol y la escala analógica visual.

En el momento del desarrollo de esta revisión, los datos de calidad de vida de abemaciclib no están actualmente disponibles al público.

Gao J and et al, con la finalidad de investigar la eficacia de los ICDK 4/6 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 ICDK: abemaciclib, palbociclib y ribociclib. La combinación de estos datos permite realizar análisis de eficacia que generan hipótesis en subgrupos menos comunes de pacientes. En AAG se plantearon dos hipótesis. La primera: El mayor beneficio relativo de la adición de los ICDKI 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 denovo), 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: EL beneficio relativo menor de la adición de CDKI 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. La metodología de este análisis consistió en incluir todos los estudios de los ICDK que sirvieron de sustento para la autorización de comercialización por la FDA. Los resultados en relación a los ICDK en combinación con un IA fueron los siguientes:
2252 pacientes fueron tratados con ICDK más un inhibidor de la aromatasa en el entorno de primera línea (grupo ICDK + IA 1320, placebo + letrozol 932).
La mediana de duración del seguimiento fue de 23.1 meses (15.4–32.7)
Se presentaron 42% de eventos en el grupo tratado con inhibidores de CDK más letrozol (552/1320) y 57% en el grupo de placebo más letrozol (532/932)
El HR =0.55 (0.49 – 0.62)
Mediana SLP fue de 28.0 meses (IC del 95% 25.3 – 29.1) para ICDK+ letrozol y 14.9 (IC del 95%14·0 – 16.7) para placebo + letrozol.
La Diferencia en la mediana estimada de SLP, fue 13.1 meses; el rango en los estudios individuales (13.0-13.3) en un estudio no fue estimable
La proporción de pacientes que lograron una respuesta objetiva fue 43% (568/1320) en el grupo de CDKI en comparación con 31% (290/932) en el grupo de placebo.
Los datos de supervivencia global (SG) no estaban maduros para todos los estudios agrupados en el momento de este análisis. Sobre la base de los datos disponibles en el momento de la preparación del manuscrito, el HR estimado de la SG para la comparación con placebo más inhibidor de aromatasa fue 0.99 (95% CI 0.81-1.22) en pacientes tratados con un CDKI en combinación con un inhibidor de aromatasa en el entorno de primera línea, con muertes reportadas en el18% de los 2252 (398 pacientes) después una mediana de duración del seguimiento de 23.1 meses (IQR 15.4-32.7).

<u>Análisis de subgrupos</u>
El efecto del tratamiento también fue similar en todos los subgrupos de interés con HR estimadas que variaban de 0.40 a 0.60. La diferencia en la mediana estimada de supervivencia libre de progresión entre los grupos de ICDK y placebo osciló entre 5,8 y 18,1 meses.
El 8% (180 pacientes) presentaron un intervalo libre de enfermedad de 12 meses o menos
Los resultados se muestran en la siguiente tabla

		Events, n/Patients, N (%)		**Hazard Ratio**		**Median PFS (95% CI) Months**		**Difference in Estimated Median PFS, Months**	
Subgroup	Patients,	CDKI + Hormone	Placebo + Hormone	Overall (95% CI)	Range in Individual Trials	CDKI + Hormone	Placebo + Hormone	Overall	Range in Individual Trials
Progesterone receptor negative	273	62/155 (40%)	81/118 (69%)	0.40 (0.29-0.56)	0.40-0.42	27.5 (18.2-29.5)	9.4 (5.6-13.0)	18.1;	8.5-18.1 median NE in one trial
Progesterone receptor positive	1295	243/710 (34%)	288/585 (49%)	0.59 (0.50-0.70)	0.56-0.60	29.1 (26.2-NE)	16.6 (14.8-19.4)	12.5	12.6 in one trial; median NE in two trials
Disease free ≤ 12 months	180	70/114 (61%)	48/66 (73%)	0.58 (0.40-0.84)	0.45-1.63	16.9 (14.1-24.6)	11.1 (8.3-16.7)	5.8	0.8-5.9; median NE in two trials
Disease free > 12 months	1181	283/675 (42%)	292/506 (58%)	0.55 (0.47-0.65)	0.52-0.61	27.5 (22.6-29.5)	14.0 (13.0-16.5)	13.5	5.8-14.3

Metastatic disease at diagnosis	752	168/450 (37%)	156/302 (52%)	0.56 (0.45-0.69)	0.30-0.69	30.8 (27.5-36.5)	17.6 (14.9-22.5)	13.2	5.6-16.5; median NE in two trials
No metastatic disease at diagnosis	1495	381/866 (44%)	375/629 (60%)	0.55 (0.48-0.64)	0.51-0.63	27.1 (22.6-28.0)	14.0 (12.9-15.6)	13.1	6.4-15.9
Lobular histology	144	58/97 (60%)	36/47 (77%)	0.60 (0.39-0.91)	0.48-1.07	23.6 (16.1-28.1)	16.1 (10.8-22.4)	7.5	−3.9-9.8
Ductal histology	778	248/513 (48%)	186/265 (70%)	0.51 (0.42-0.62)	0.45-0.55	28.1 (24.3-32.8)	14.0 (11.2-16.7)	14.1	14.1-15.3
Bone-only metastases	493	102/284 (36%)	107/209 (51%)	0.51 (0.38-0.67)	0.40-0.70	33.6 (28.0-NE)	17.5 (16.2-25.2)	16.1	3.6-25.3; MNE in two trials
Not bone-only metastases	1759	450/1036 (43%)	425/723 (59%)	0.56 (0.49-0.64)	0.50-0.62	25.7 (22.8-28.1)	14.0 (13.1-15.2)	11.7	9.4-14.8; MNE in one trial
Liver or lung metastases	1111	299/639 (47%)	291/472 (62%)	0.55 (0.47-0.65)	0.44-0.62	21.8 (19.4-25.3)	13.0 (11.3-13.8)	8.8	6.4-9.1; MNE in one trial
Not liver or lung metastases	1141	253/681 (37%)	241/460 (52%)	0.55 (0.46-0.66)	0.51-0.66	31.8 (28.1-39.1)	19.2 (16.6-22.3)	12.6	5.4-16.8; MNE in one trial
Age ≤ 40 years	93	45/106 (42%)	61/87 (70%)	0.50 (0.34-0.74)	0.35-0.92	19.8 (16.7-NE)	**11.2** (7.5-13.9)	8.6	3.3 in one trial; MNE in three trials
Age > 40 years	2059	507/1214 (42%)	471/845 (56%)	0.56 (0.49-0.64)	0.54-0.57	28.0 (26.2-30.8)	15.6 (14.2-17.0)	12.4	8.0-13.3; MNE in one trial

Los investigadores declaran que la principal limitación del estudio es que la granularidad de la información clínico-patológica recopilada por las compañías farmacéuticas varió entre los diferentes ensayos y, por lo tanto, no permiten algunos análisis de subgrupos, como la eficacia basada en los porcentajes de expresión del receptor de estrógeno o del receptor de progesterona, o ambos. Por esta razón y otras, el tamaño de la muestra de pacientes para algunos de los subgrupos estudiados siguió siendo bastante pequeño incluso después de la agrupación. Además, los resultados reflejan la población de pacientes inscritos en los ensayos, que pueden diferir de la población general. Los resultados de eficacia observados en los diversos subgrupos, aunque son consistentes con los resultados de los ensayos aleatorizados individuales en las poblaciones por intención de tratar, provienen del análisis combinado de ensayos cruzados de subgrupos y, por lo tanto, deben considerarse exploratorios y generadores de hipótesis. Así mismo señalan que muchas de las aprobaciones iniciales de estos medicamentos se basaron en análisis intermedios y se proporcionaron datos adicionales actualizados a medida que estuvieron disponibles. Por lo tanto, la duración del seguimiento varía entre los ensayos agrupados. Señalan que es importante identificar qué pacientes podrían obtener un beneficio clínicamente significativo de las nuevas terapias, como los ICDK, y cuáles no, teniendo en cuenta la tolerabilidad y el efecto sobre la calidad de vida. Aunque los hallazgos de estos estudios generan hipótesis, se necesita más investigación para confirmar si estos u otros candidatos biomarcadores

predicen la respuesta en toda la clase de ICDK y en los entornos de primera y segunda línea y más allá. A medida que los datos de supervivencia global maduran en los siete ensayos de ICDK agrupados para este análisis, será importante evaluar varias cuestiones de eficacia adicionales, incluido el efecto de la resistencia endocrina primaria y secundaria, así como la línea de tratamiento óptima en la que se utiliza un ICDK en el entorno metastásico.
Los resultados mostraron que todos los subgrupos de pacientes obtuvieron un beneficio similar de la adición de un CDKI a la terapia endocrina en este entorno, y que el estado positivo del receptor hormonal sigue siendo el mejor biomarcador predictivo para el beneficio de la adición de CDKI a la terapia endocrina. En una era tanto de oncología de precisión como de medicina basada en valores, las investigaciones futuras deberían identificar y validar biomarcadores para seleccionar pacientes para quienes la terapia endocrina por sí sola constituiría un tratamiento igualmente eficaz.

a. EVALUACIÓN DE TECNOLOGIAS SANITARIAS (ETS)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [49]. En el informe de posicionamiento terapéutico de Palbociclib, para el tratamiento de cáncer de mama se establece:
Entre las indicaciones aprobadas para Palbociclib se incluye el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, positivo para el receptor hormonal (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) en combinación con un inhibidor de la aromatasa.
La eficacia de palbociclib en combinación con letrozol frente a letrozol con placebo se evaluó en el ensayo clínico Paloma-2. El estudio alcanzó su objetivo principal al demostrar la mejoría de la SLP. Se realizó una serie de análisis de la SLP en subgrupos preespecificados, según los factores pronósticos y las características basales, para investigar la consistencia interna del efecto del tratamiento. Se observó una reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte a favor del brazo de palbociclib con letrozol, en todos los subgrupos de pacientes individuales definidos por factores de estratificación y características basales. Por el momento, no se dispone de ningún biomarcador que permita identificar las pacientes que más se beneficiarían del tratamiento con palbociclib.
La adición de palbociclib a letrozol no implica diferencias significativas en cuanto a los parámetros de QoL cuando se comparan con el uso de letrozol solo, incluso a pesar de la mayor duración del tratamiento en el brazo de palbociclib y letrozol.
Los datos de supervivencia global son todavía inmaduros, el análisis final de supervivencia global se realizará cuando ocurran 390 muertes. El doble ciego se mantendrá durante el seguimiento hasta que se realice este análisis.
En primera línea, y a la espera de los datos de SG, los datos de SLP de la combinación palbociclib + letrozol muestran un beneficio importante comparado con las alternativas existentes, con un perfil de toxicidad aceptable. Por tanto, desde un punto de vista clínico, esta combinación se podría priorizar sobre las alternativas existentes.

Instituto Nacional para la Excelencia en el Cuidado de la Salud (NICE)[50]. Realizó ETS para palbociclib, ribociclib y amebaciclib efectividad clínica de palbociclib más letrozol en comparación con letrozol

<u>Palbociclib</u>

[49] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad. Informe de posicionamiento terapéutico de palbociclib en cáncer de mama. IPT, 3/2018. V1. Fecha de publicación: 9 de enero de 2018
[50] National Institute for Health and Care Excellence. 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

La evidencia de efectividad clínica se basó en los estudios: PALOMA-1 y PALOMA-2. PALOMA-2 fue un ensayo doble ciego controlado con placebo con un número mayor de pacientes (666) y PALOMA-1 fue un estudio abierto más pequeño (165 pacientes) y discutió la posibilidad de generalizar los ensayos PALOMA a la práctica clínica del Reino Unido. El estudio PALOMA-1 no contenía pacientes del Reino Unido, sin embargo 7 de los sitios de estudios de PALOMA-2 estaban en el Reino Unido. Los expertos clínicos sostienen que ambos ensayos tenían una mayor proporción de personas con enfermedad metastásica cuando se diagnosticaba por primera vez que la que se observa en la práctica del Reino Unido (37% en PALOMA-2 en comparación con alrededor del 5% al 10% en la práctica clínica del Reino Unido), así mismo señalaron que no existía una diferencia significativa en la respuesta al tratamiento para las personas con enfermedad metastásica en el primer diagnóstico y aseguraron que no se esperaba una diferencia.
NICE consideró que las poblaciones en ambos ensayos de PALOMA eran similares a la población observada en la práctica clínica en Inglaterra y debido a que PALOMA-2 fue un ensayo ciego más grande, es probable que sus resultados sean más confiables para la toma de decisiones, así mismo expresó su preocupación de que la mayor incidencia de eventos adversos hematológicos en los brazos de palbociclib de los ensayos hubiera dado lugar a que algunos pacientes y los investigadores dejaron de ser cegados a la asignación de pacientes durante PALOMA-2.
Por tal motivo NICE concluyo que revisión central independiente ciega de los resultados (BICR) serían más apropiados para la toma de decisiones.

Datos de supervivencia global y sin progresión de PALOMA-1
NICE señaló que, en la población general por intención de tratar, la mediana de supervivencia libre de progresión informada por BICR en PALOMA-1 fue de 25,7 meses para palbociclib más letrozol y de 14,8 meses para letrozol, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (valor de p de un lado p = 0.0286), sin embargo, no se había usado un valor de p de dos lados. La mediana de supervivencia global de un análisis intermedio, que estaba disponible en el momento de la primera reunión del comité, fue de 37,5 meses para palbociclib más letrozol en comparación con 33,3 meses para letrozol solo, siendo la diferencia estadísticamente no significativa.
En respuesta a la consulta, la empresa presentó el análisis final para la supervivencia global de PALOMA-1, que mostró una supervivencia global media de 37,5 meses para palbociclib más letrozol en comparación con 34,5 meses para letrozol solo. El comité observó una diferencia ligeramente menor en la mediana de la ganancia de supervivencia global de 3 meses para palbociclib más letrozol en comparación con letrozol solo que en el análisis intermedio (4,2 meses), sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa entre los brazos de tratamiento.
NICE concluyó que en PALOMA-1 palbociclib mejoró la supervivencia libre de progresión, pero no se demostró una mejora significativa en la supervivencia global.

Datos de supervivencia global y sin progresión de PALOMA-2
El comité señaló que en la población por intención de tratar evaluado por BICR, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 30,5 meses para palbociclib más letrozol en comparación con 19,3 meses para letrozol solo (HR= 0,653; intervalo de confianza 0,505 a 0,844). La compañía indicó que los resultados de supervivencia global de este estudio no están disponibles porque no se ha alcanzado el número requerido de eventos, y la compañía permanece ciega a los resultados.
NICE concluyó que en PALOMA-2 palbociclib mejoró estadísticamente significativa la supervivencia libre de progresión, pero no se dispone de datos sobre la supervivencia global.

Relación entre la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global
En ambos ensayos se observaron ganancias de supervivencia sin progresión, sin embargo, solo se observó una ganancia de supervivencia global en PALOMA-1 y no fue

estadísticamente significativa. NICE considero que la mejor evidencia disponible sobre la supervivencia global son los datos finales de PALOMA-1. También señaló el pequeño número de pacientes en PALOMA-1 y consideró que los resultados están asociados con un amplio intervalo de confianza. Los expertos clínicos indicaron que esperarían que una supervivencia sin progresión mejorada con cáncer de mama metastásico produjera algún beneficio en la supervivencia global. Sin embargo, juzgaron que la situación es compleja y difícil de predecir debido a la cantidad de líneas de tratamiento adicionales que tendría la persona y porque la relación precisa entre la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global no está clara. NICE consideró que los datos de PALOMA-2, cuando estén disponibles, reducirán la incertidumbre en torno a aumento de la supervivencia global atribuible a palbociclib más letrozol. Sin embargo, la mejor evidencia disponible en la actualidad proviene de PALOMA-1, que mostró una ganancia de supervivencia no estadísticamente significativa menor que la ganancia de supervivencia libre de progresión.
NICE concluyó que palbociclib tiene un beneficio claro e importante en la mejora de la supervivencia libre de progresión y que es probable que esto dé como resultado alguna mejora en la supervivencia global. Sin embargo, reiteró que el tamaño de este beneficio sigue siendo incierto.

Ribociclib[51]

La evidencia de efectividad clínica incluye el estudio MONALEESA-2 un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó a 668 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con receptor hormonal positivo, HER2 negativo, localmente avanzado o metastásico en el que se comparó ribociclib combinado con letrozol con placebo más letrozol. NICE señaló que la proporción de personas en el ensayo que presentaron enfermedad avanzada o metastásica en el momento del primer diagnóstico de cáncer de mama (34%) fue mayor de lo esperado en el NHS (10%). Pero en general, la población del ensayo refleja los pacientes atendidos en el NHS. El comité concluyó que la población de MONALEESA-2 es generalizable a la práctica clínica del NHS.
MONALEESA-2 fue evaluada tanto por los investigadores como por una revisión independiente. NICE expresó su preocupación de que la mayor incidencia de neutropenia con ribociclib podría haber provocado que algunos pacientes e investigadores no estuvieran cegados a la asignación de pacientes, por lo que la revisión independiente es la medida de resultado más objetiva. Así mismo señaló que una evaluación independiente libre de progresión no estaba disponible para el corte de datos más reciente (enero de 2017). En la revisión independiente de junio de 2016, no se alcanzó la mediana de la sobrevida libre de progresión, pero el HR=0,597 (intervalo de confianza de 0,430 a 0,830). Con los datos de enero de 2017, la sobrevida libre de progresión evaluada por el investigador fue de 25,3 meses para el ribociclib y de 16 meses para el letrozol (HR=0,568, intervalo de confianza de 0,457 a 0,704). Esto sugiere una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión del ribociclib en comparación con el letrozol. El comité concluyó que el ribociclib mejora la supervivencia sin progresión en comparación con el letrozol solo.
Los datos de sobrevida global de MONALEESA-2 son inmaduros. Con datos de enero de 2017, se reportaron 50 (15%) y 65 (19,7%) muertes en los brazos de ribociclib y letrozol, respectivamente. La mediana de sobrevida global en MONALEESA-2 no pudo estimarse para ribociclib y fue de 33 meses para letrozol; la razón de riesgo de 0,746 (intervalo de confianza 0,517 a 1,078) no es estadísticamente significativa.
NICE concluyó que no hay datos suficientes para permitirles decidir si el ribociclib, en comparación con el letrozol solo, mejora la supervivencia general.

[51] 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

Amebaciclib[52]

La evaluación de la efectividad clínica fue en base al estudio MONARCH 3 y un metaanálisis en red.

MONARCH 3.- Es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que compara abemaciclib con placebo (ambos con letrozol o anastrozol). Incluyó a 493 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo y HER2 negativo que no habían recibido ningún tratamiento para la enfermedad avanzada. NICE señaló que el porcentaje de pacientes en el ensayo que se presentaron al inicio con enfermedad avanzada o metastásica fue mayor de lo que se esperaría en el NHS y consideró que MONARCH 3 es un ensayo bien realizado, sin embargo, una alta frecuencia de diarrea con abemaciclib podría haber provocado el desenmascaramiento. También señaló que, a pesar de algunas limitaciones, la población es representativa de mujeres con cáncer de mama HER2 negativo y receptor hormonal positivo que no han recibido tratamiento para la enfermedad avanzada. No hay ensayos que comparen directamente abemaciclib con palbociclib y ribociclib. NICE concluyó que la población de MONARCH 3 se puede generalizar a la práctica clínica del NHS, sin embargo, señaló que la evidencia del ensayo no proporciona una comparación de abemaciclib con palbociclib y ribociclib.
En el estudio MONARCH 3 los resultados de SLP fueron evaluados por los investigadores y una revisión independiente. En el análisis final de SLP evaluado por el investigador, la mediana fue 28,18 meses para abemaciclib y 14,76 meses para placebo (Hazard Ratio [HR]=0,540; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,418 a 0,698). En la revisión independiente final, no se alcanzó la mediana de SLP para abemaciclib y fue de 19,36 meses para placebo (HR= 0,465; IC del 95%: 0,339 a 0,636). NICE expresó su preocupación de que la revisión del investigador puede no ser la medida de resultado más objetiva debido a la alta incidencia de diarrea y al potencial desenmascaramiento de abemaciclib. Sin embargo, señaló que los resultados de la revisión independiente suelen ser más conservadores que la evaluación del investigador, lo que no fue el caso en MONARCH 3. NICE concluyó que abemaciclib con un inhibidor de la aromatasa mejora la SLP en comparación con letrozol o anastrozol.
NICE indica que los datos de supervivencia global de MONARCH 3 son inmaduros. En el análisis final de SLP (se observaron 93 muertes en los 2 grupos), la supervivencia global fue similar entre los grupos de tratamiento (HR = 1.057; IC del 95%: 0.683 a 1.633). Se realizará un análisis final de supervivencia global después de 315 eventos. NICE concluyó que no hay datos suficientes para decidir si abemaciclib con un inhibidor de la aromatasa mejora la supervivencia general, en comparación con un inhibidor de la aromatasa solo.

Evidencia indirecta: metaanálisis en red. Los resultados sugieren una eficacia similar para abemaciclib, palbociclib y ribociclib. La empresa realizó metanálisis en red que incluían 18 estudios para comparar abemaciclib con palbociclib y ribociclib (cada uno con un inhibidor de la aromatasa). Los análisis incluyeron supervivencia libre de progresión (8 estudios), supervivencia global (15 estudios) y una serie de análisis de tasas de respuesta (10 a 17 estudios), pero las redes no fueron posibles para los eventos adversos, la duración del tratamiento y la calidad de vida. Los resultados son confidenciales, pero se mostraron efectos de tratamiento similares para los 3 inhibidores de CDK 4/6. La empresa notó un nivel de heterogeneidad entre 4 ensayos de inhibidores de CDK 4/6 con un inhibidor de aromatasa, en comparación con un inhibidor de la aromatasa solo (MONARCH 3, MONALEESA 2, PALOMA 1 y PALOMA 2) debido a las diferencias en el sitio de la enfermedad y el grado de afectación visceral. También señaló que los datos de supervivencia global son inmaduros en 3 de los 4 ensayos (los datos finales de supervivencia global están disponibles solo en PALOMA 1).

[52] 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

NICE estuvo de acuerdo con la empresa y agregó que, debido a las limitaciones de los informes, no es posible realizar una evaluación completa de la heterogeneidad clínica. Por lo tanto, se desconoce el efecto de la heterogeneidad clínica sobre los resultados. También señaló que el supuesto de riesgos proporcionales no es válido para todos los análisis y que los resultados deben interpretarse con cautela. A pesar de las limitaciones e incertidumbres de los análisis, los expertos clínicos consideraron plausibles los resultados. El comité acordó que no hay grandes diferencias entre los 3 inhibidores de CDK 4/6, aunque notó cierta incertidumbre en las estimaciones del efecto del tratamiento. Llegó a la conclusión de que no se ha demostrado una diferencia real en la eficacia entre abemaciclib, palbociclib y ribociclib.

Abemaciclib y otros inhibidores de CDK 4/6. Es conveniente considerar que abemaciclib, palbociclib y ribociclib tiene un efecto de clase. Los expertos clínicos explicaron que abemaciclib, palbociclib y ribociclib tienen una eficacia clínica similar. Consideran que los 3 inhibidores de CDK 4/6 tienen un efecto de clase, aunque no sean idénticos. Destacaron que, aunque su eficacia clínica es similar, los perfiles de seguridad difieren para los 3 tratamientos. Sin embargo, cada uno tiene un perfil de seguridad aceptable. La empresa sugirió que algunas de las diferencias en los perfiles de seguridad (por ejemplo, supresión de la médula ósea en lugar de problemas gastrointestinales) pueden explicarse por las diferencias en las proporciones de inhibidores de CDK 4 y CDK 6 en los 3 fármacos. El comité señaló que no hay evidencia de una diferencia en la eficacia clínica entre los 3 tratamientos. Coincidió con los expertos clínicos en que, según la evidencia disponible, los 3 tratamientos son clínicamente similares. Por tanto, el comité concluyó que es apropiado considerar que los inhibidores de CDK 4/6 tienen un efecto de clase.

Consorcio Escoses de Medicamentos SMC -HNS ESCOCIA. La evidencia que respalda la autorización de comercialización proviene de un estudio de fase III, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en curso, MONALEESA-2, que reclutó a mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama recidivante o metastásico, HR positivo, HER2 negativo confirmado, que no había recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada. El resultado primario fue la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada por el investigador y analizada en la población por intención de tratar.
En el punto de corte de los datos iniciales, después de una mediana de seguimiento de 15,3 meses, el 36% (243/668) de todos los pacientes tenían progresión de la enfermedad o habían fallecido; 28% (93/334) en el grupo ribociclib y 45% (150/334) en el grupo placebo (evaluado por el investigador).
Resultado primario: no se alcanzó la mediana de SLP (método de Kaplan Meier) en el grupo de ribociclib (intervalo de confianza [IC] del 95%: 19,3 a no estimable) versus 14,7 meses (IC del 95%: 13,0 a 16,5) en el grupo placebo; HR 0,56; (IC del 95%: 0,43 a 0,72; p <0,001).
Una revisión central independiente y ciega identificó sustancialmente menos eventos de progresión de la enfermedad que los investigadores. En aproximadamente el 60% de los casos, la enfermedad progresiva diagnosticada por el investigador no se confirmó en la revisión central. Esta discrepancia se equilibró entre los brazos de tratamiento (60% del grupo de ribociclib y 61% del grupo de placebo) y no afectó al HR: 0,59 (IC del 95%: 0,41 a 0,85; p = 0,002), que fue similar al análisis primario.
Se han realizado dos análisis SLP actualizados; el primero con una mediana de seguimiento de 20,1 meses, después de 297 eventos de SLP (evaluados por el investigador) y el segundo con una mediana de seguimiento de 26,4 meses, después de 345 eventos de SLP (evaluados por el investigador).
El beneficio de SLP evaluado por el investigador se observó en todos los subgrupos predefinidos. Estos incluyeron la edad (<65 o ≥65 años); raza (asiática o no asiática); Estado funcional ECOG (0 o 1); presencia o ausencia de metástasis hepáticas o pulmonares; enfermedad ósea solamente o no; enfermedad recién diagnosticada o no; terapia endocrina previa o no; quimioterapia (neo) adyuvante previa o no.

Resultados secundarios. Los resultados clave de la supervivencia global (SG) aún no están maduros. Con una mediana de seguimiento de 15,3 meses (análisis primario de SLP), el 6,9% (23/334) de los pacientes del grupo de ribociclib y el 6,0% (20/334) de los pacientes del grupo de placebo habían muerto. Los resultados actualizados con una mediana de seguimiento de 26,4 meses encontraron que el 15% (50/334) de los pacientes del grupo de ribociclib y el 20% (66/334) de pacientes del grupo de placebo habían fallecido. No se alcanzó la mediana de SG (estimación de Kaplan-Meier) (IC del 95%: no alcanzado a no alcanzado) en el grupo de ribociclib versus 33,0 meses (IC del 95%: 33,0 a no alcanzado) en el grupo de placebo grupo; HR 0,75 (IC del 95%: 0,52 a 1,08; p = 0,059).

Calidad de vida. Se evaluó utilizando los instrumentos internacionales estandarizados: cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) core 30 (QLQ-C30), el cuestionario de calidad de vida específico del cáncer de mama de la EORTC (QLQ BR23), el cuestionario con la versión de nivel de la puntuación de cinco dimensiones EuroQol (EQ-5D-5L) y tiempo hasta el deterioro del estado funcional ECOG.
La CVRS (estado de salud global / puntuación de calidad de vida) se mantuvo y fue similar en ambos brazos de tratamiento. El tiempo hasta el deterioro definitivo del 10% de la CVRS fue similar entre los grupos de tratamiento, lo que favoreció ligeramente en el brazo de ribociclib, con un HR de 0,890 (IC del 95%: 0,67 a 1,182). No se observaron diferencias estadísticamente o clínicamente relevantes para los síntomas clave utilizando EORTC QLQ-C30, incluidos fatiga, náuseas y vómitos.

VII. EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Instituto Nacional para la Excelencia en el Cuidado de la Salud (NICE)

Palbociclib[53]

En la ETS sobre Palbociclib, se señaló que la evidencia de los estudios clínicos sugería una alta incidencia de eventos adversos hematológicos. La autorización de comercialización establece que se deben realizar hemogramas completos durante el tratamiento, por lo que pueden ser necesarias visitas adicionales para el control. Sin embargo, los expertos clínicos y de pacientes dijeron que los eventos adversos son reversibles y manejables. El experto clínico destacó que muchas incidencias de neutropenia observadas en los ensayos eran solo hallazgos de laboratorio y no producían infecciones clínicas. En los ensayos, las personas que desarrollaron neutropenia pueden haber interrumpido el tratamiento debido a las restricciones del protocolo. El comité concluyó que, aunque la incidencia de neutropenia en particular fue alta, los eventos adversos fueron manejables y en la práctica clínica la interrupción del tratamiento debido a eventos adversos será menor que en los estudios.

Ribociclib[54]

En MONALEESA-2, ribociclib se asoció con una mayor incidencia de neutropenia en particular, pero también con otros eventos adversos como náuseas y vómitos. El resumen de las características del producto requiere evaluaciones periódicas de electrocardiograma y pruebas de función hepática para las personas que tienen ribociclib. Los expertos clínicos explicaron que los eventos adversos son más comunes al iniciar el tratamiento con ribociclib y generalmente se

[53] National Institute for Health and Care Excellence. 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
[54] 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

resuelven con reducciones e interrupciones de la dosis. El comité reconoció los riesgos asociados con ribociclib y concluyó que tiene un perfil de efectos adversos aceptable.

Amebaciclib[55]

Los regímenes de dosificación y los perfiles de efectos adversos de los 3 inhibidores de CDK 4/6 son diferentes. Abemaciclib se administra de forma continua, dos veces al día. Palbociclib y ribociclib una vez al día durante 21 días, seguidos de 7 días sin tratamiento antes de reiniciar un nuevo ciclo de 28 días. Palbociclib se asocia con una mayor incidencia de neutropenia y necesita hemogramas completos durante el tratamiento. Ribociclib también se asocia con una mayor incidencia de neutropenia y necesita evaluaciones regulares de electrocardiograma y pruebas de función hepática durante el tratamiento. Abemaciclib se asocia con una mayor incidencia de diarrea.

Consorcio Escoses de Medicamentos- NHS Escocia[56]

En base al estudio MONALEESA 2

La tasa de eventos adversos fue similar en ambos grupos de tratamiento: 98% (329/334) de los pacientes con ribociclib versus 97% (320/330) de los pacientes con placebo y estos fueron de grado 3 en el 66% versus 32% y de grado 4 en el 15% frente al 0,9% de los respectivos grupos. Los eventos adversos considerados relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 96% (319/334) de los pacientes con ribociclib versus el 75% (249/330) de los pacientes con placebo. Se informaron eventos adversos graves en el 21% (71/334) de los pacientes con ribociclib versus el 12% (39/330) de los pacientes con placebo; con un 7,5% (25/334) frente a un 1,5% (5/330), respectivamente, considerados relacionados con el tratamiento.
Se reportó interrupción de tratamiento en el grupo de ribociclib, en el 77% (257/334) del tratamiento con ribociclib y en el 40% (132/334) del tratamiento con letrozol. En el grupo de placebo, el 41% (134/330) del tratamiento con placebo y el 32% (107/330) del tratamiento con letrozol.
La dosis de ribociclib se redujo en el 54% (180/334) de los pacientes y la dosis de placebo se redujo en el 7,0% (23/330) de los pacientes; y esto se debió a eventos adversos en el 51% (169/334) y el 4,2% (14/330) de los pacientes, respectivamente. El tratamiento se interrumpió en el 42% (139/334) de los pacientes del grupo de ribociclib y en el 54% (176/330) de los pacientes del grupo de placebo; y esto se debió a la progresión de la enfermedad en 26% (87/334) y 44% (146/330) y a eventos adversos en 7.5% (25/334) y 2.1% (7/330) de los pacientes en los respectivos grupos.
Los eventos adversos relacionados con el tratamiento (incidencia ≥20%) y / o (eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3/4 [incidencia ≥2%]) fueron más comunes en el grupo de ribociclib que en el grupo de placebo y fueron los siguientes:
Neutropenia (74% versus 5.2%, [59% frente a 0,9%]);
Náuseas (52% versus 28%, [2,4% versus 0,6%]);
Fatiga (36% versus 30%, [2,4% versus 0,9%]);
Diarrea (35% versus 22%, [1,2% versus 0,9%]);
Leucopenia (33% versus 3,9%, [21% versus 0,6%]);
Alopecia (33% frente a 16%, [0 frente a 0]); vómitos (29% versus 16%, [3,6% versus 0,9%]);
Estreñimiento (25% versus 19%, [1,2% versus 0]); dolor de cabeza (22% versus 19%, [0.3% versus 0.3%]);
Dolor de espalda (20% versus 18%, [2,1% versus 0,3%]);
Erupción cutánea (20% frente a 8,2%, [0,9% frente a 0]);
Prueba de función hepática anormal (18% versus 5,5%, [9,6% versus 2,4%]);

[55] 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
[56] SMC marzo 2018

Linfopenia (10,5% frente a 2,1%, [6,9% frente a 0,9%]) hipofosfatemia (4,2% frente a 0,9%, [3,6% frente a 0,6%]).
La Agencia Europea de Medicamentos identificó los siguientes como los principales eventos adversos de especial interés para ribociclib: neutropenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, náuseas, vómitos, infecciones, diarrea, toxicidad hepatobiliar, toxicidad renal, prolongación del intervalo QT corregido (QTc), embolia pulmonar, toxicidad reproductiva.
Los comprimidos de ribociclib contienen lecitina de soja y deben evitarse en pacientes alérgicos al maní o la soja.

b. ENSAYOS CLÍNICOS

PALOMA-2[57]

En este estudio se reportó la siguiente información sobre la seguridad de Palbociclib + Letrozol vs Letrozol. Los eventos adversos de grado 3 o 4 más comunes fueron los siguientes:
Neutropenia: 66,4% vs 1,4%, leucopenia: 24,8% vs 0%, anemia: 5,4% vs 1,8% y fatiga: 1,8% vs 0,5%.
Se informó neutropenia febril en el 1,8% de los pacientes del grupo de palbociclib-letrozol y en ninguno de los pacientes del grupo de placebo-letrozol.
La interrupción permanente de cualquier tratamiento del estudio como resultado de eventos adversos ocurrió en 43 pacientes (9,7%) en el grupo de palbociclib-letrozol y en 13 pacientes (5,9%) en el grupo de placebo-letrozol.

Hortobagyi and et al, (2018)[58] reportaron los eventos adversos que se observaron en el estudio MONALEESA-2 que comparó ribociclib más letrozol con letrozol más placebo.
En la siguiente tabla se muestran los eventos adversos reportados en los que se puede observar que ribociclib más letrozol presenta eventos adversos de grado 4 en comparación a ningún evento adverso en el grupo de letrozol más placebo.

Table 1. Most common AEs, irrespective of causality (≥20% in either treatment arm)

AE, *n* (%)	Ribociclib (600 mg) plus letrozole (2.5 mg) *n* = 334			Placebo plus letrozole (2.5 mg) *n* = 330		
	All grades	Grade 3	Grade 4	All grades	Grade 3	Grade 4
Neutropenia[a]	257 (76.9)	175 (52.4)	32 (9.6)	19 (5.8)	4 (1.2)	0
Nausea	178 (53.3)	8 (2.4)	0	101 (30.6)	2 (0.6)	0
Fatigue	138 (41.3)	9 (2.7)	1 (0.3)	107 (32.4)	3 (0.9)	0
Diarrhea	128 (38.3)	8 (2.4)	0	81 (24.5)	3 (0.9)	0
Alopecia	115 (34.4)	0	0	53 (16.1)	0	0
Vomiting	112 (33.5)	12 (3.6)	0	55 (16.7)	3 (0.9)	0
Arthralgia	111 (33.2)	2 (0.6)	1 (0.3)	108 (32.7)	4 (1.2)	0
Leukopenia[b]	110 (32.9)	67 (20.1)	4 (1.2)	15 (4.5)	3 (0.9)	0
Constipation	93 (27.8)	4 (1.2)	0	71 (21.5)	0	0
Headache	90 (26.9)	1 (0.3)	0	69 (20.9)	2 (0.6)	0
Hot flash	82 (24.6)	1 (0.3)	0	84 (25.5)	0	0
Back pain	81 (24.3)	10 (3.0)	0	67 (20.3)	1 (0.3)	0
Cough	77 (23.1)	0	0	70 (21.2)	0	0
Rash[c]	74 (22.2)	5 (1.5)	0	29 (8.8)	0	0
Anemia[d]	71 (21.3)	6 (1.8)	2 (0.6)	19 (5.8)	4 (1.2)	0
Decreased appetite	69 (20.7)	5 (1.5)	0	52 (15.8)	1 (0.3)	0
Abnormal LFTs[e]	67 (20.1)	28 (8.4)	6 (1.8)	21 (6.4)	8 (2.4)	0

Data cut-off: 4 January 2017.
[a]Neutropenia includes 'neutropenia', 'decreased neutrophil count', and 'granulocytopenia'.
[b]Leukopenia includes 'decreased white blood cell count' and 'leukopenia'.
[c]Rash includes 'rash' and 'maculopapular rash'.
[d]Anemia includes 'anemia', 'decreased hemoglobin', and 'macrocytic anemia'.
[e]Abnormal LFTs includes 'increased alanine aminotransferase', 'increased aspartate aminotransferase', and 'increased blood bilirubin'.
AE, adverse event; LFT, liver function test.

[57] Finn R, Miguel Martin, Rugo H, Jones S, Seock-Ah Im and et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016; 375:1925-36
[58] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, YS, Sonke GS. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Annals of Oncology 29: 1541–1547, 2018.

Johnston S and et al; (2019), reportaron los eventos adversos observados en el estudio MONARCH-3
EA de grado ≥ 3 más frecuentes en el grupo de abemaciclib versus placebo fueron neutropenia (23,9% versus 1,2%), diarrea (9,5% versus 1,2%) y leucopenia (8,6% versus 0,6%).
En la siguiente tabla se muestran los eventos adversos reportados en el estudio

Table 2. Treatment-emergent adverse events

≥15% occurrence in abemaciclib arm, *n* (%)	Abemaciclib plus nonsteroidal AI (*n* = 327)				Placebo plus nonsteroidal AI (*n* = 161)			
	All grades	Grade 2	Grade 3	Grade 4	All Grades	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Any adverse event	323 (98.8)	102 (31.2)	169 (51.7)	22 (6.7)	152 (94.4)	70 (43.5)	36 (22.4)	4 (2.5)
Diarrhea	269 (82.3)	99 (30.3)	31 (9.5)	0	52 (32.3)	14 (8.7)	2 (1.2)	0
Neutropenia	143 (43.7)	53 (16.2)	72 (22.0)	6 (1.8)	3 (1.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Fatigue	135 (41.3)	59 (18.0)	6 (1.8)	–	54 (33.5)	21 (13.0)	0	–
Nausea	135 (41.3)	40 (12.2)	4 (1.2)	–	33 (20.5)	1 (0.6)	2 (1.2)	–
Anemia	103 (31.5)	49 (15.0)	23 (7.0)	0	13 (8.1)	3 (1.9)	2 (1.2)	0
Abdominal pain	102 (31.2)	24 (7.3)	6 (1.8)	–	21 (13.0)	6 (3.7)	2 (1.2)	–
Vomiting	99 (30.3)	28 (8.6)	5 (1.5)	0	21 (13.0)	2 (1.2)	4 (2.5)	0
Alopecia	90 (27.5)	7 (2.1)	–	–	18 (11.2)	0	–	–
Decreased appetite	86 (26.3)	30 (9.2)	5 (1.5)	0	17 (10.6)	3 (1.9)	1 (0.6)	0
Leukopenia	72 (22.0)	31 (9.5)	27 (8.3)	1 (0.3)	4 (2.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)
Blood creatinine increased	67 (20.5)	25 (7.6)	6 (1.8)	1 (0.3)	7 (4.3)	1 (0.6)	0	0
Headache	65 (19.9)	11 (3.4)	3 (0.9)	–	26 (16.1)	6 (3.7)	0	–
ALT increased	57 (17.4)	16 (4.9)	20 (6.1)	1 (0.3)	12 (7.5)	3 (1.9)	3 (1.9)	0
Arthralgia	57 (17.4)	14 (4.3)	0	–	33 (20.5)	7 (4.3)	0	–
Constipation	57 (17.4)	12 (3.7)	2 (0.6)	0	23 (14.3)	5 (3.1)	0	0
AST increased	55 (16.8)	15 (4.6)	12 (3.7)	0	12 (7.5)	2 (1.2)	2 (1.2)	0
Back pain	52 (15.9)	18 (5.5)	3 (0.9)	–	26 (16.1)	10 (6.2)	1 (0.6)	–
Rash	50 (15.3)	11 (3.4)	3 (0.9)	0	8 (5.0)	2 (1.2)	0	0

Deaths due to AEs: abemaciclib arm: lung infection (*n* = 4), embolism (*n* = 2), respiratory failure (*n* = 2), cerebral ischemia (*n* = 1), cerebrovascular accident (*n* = 1), pneumonitis (*n* = 1); placebo arm: general physical health deterioration (*n* = 1), sudden death (*n* = 1)
ALT alanine aminotransferase, *AST* aspartate aminotransferase

VIII. ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ribociclib
Está aprobado 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 combinación con fulvestrant como tratamiento hormonal inicial, o en mujeres que han recibido tratamiento hormonal previo.

Palbociclib
Está aprobado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, positivo para el receptor hormonal (RH) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2):
En combinación con fulvestrant en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa

Abemaciclib
Está aprobado para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, positivo para el receptor hormonal (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), en combinación fulvestrant como hormonoterapia inicial o en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa.

Programa de aprobación acelerada[59]

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.

Medidas sustitutas

Las medidas sustitutas de la respuesta a la enfermedad son controvertidas en el contexto de los medicamentos contra el cáncer, ya que algunas medidas sustitutas ampliamente utilizadas (entre ellas tasa de respuesta y la supervivencia libre de progresión) no tienen una asociación clara con mejoras en los resultados clínicamente significativos, como la supervivencia general o la calidad de vida.[60]

Autorización de comercialización por Estados Unidos y Europa[61]

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. En cambio, los reguladores ahora 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.

Históricamente, los reguladores tenían poco interés en aceptar medidas sustitutivas para aprobar medicamentos contra el cáncer. A mediados de la década de 1980, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. requirió (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, que tenía como objetivo reducir la burocracia en beneficio de las empresas, 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, la supervivencia libre de progresión, 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.

Sin embargo, la supervivencia libre de progresión es ahora el criterio de valoración de eficacia más utilizado en los ensayos de tratamientos para tumores sólidos avanzados o metastásicos. Además, los reguladores de medicamentos europeos ahora afirman que la supervivencia libre

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

[60] 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

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

de progresión no es un sustituto de los resultados relevantes para el paciente, sino que refleja un beneficio clínico intrínseco si se observa un efecto suficiente.
Si este cambio en los estándares regulatorios y la práctica de la investigación refleja una evolución en la comprensión de la comunidad científica de la relación entre la supervivencia libre de progresión y el beneficio del paciente, una revisión de la literatura sugiere que no. Aunque los reguladores inicialmente esperaban que surgiera evidencia para apoyar el uso de la supervivencia libre de progresión 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 metaanálisis 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 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 esta cuestión 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 aquí 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 supervivencia global 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. Un crecimiento

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 supervivencia 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[62]
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. En este modelo, el nivel 3 es basado subrogancia sobre la plausibilidad biológica. El nivel 2 cuando existe una fuerte correlación entre el sustituto y el criterio de valoración final a través de las cohortes o al nivel del paciente individual. 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 guias: "Si un fármaco mejora a un sustituto, ¿también mejorará la supervivencia?" Otros han notado que las correlaciones de pacientes

[62]Instituto 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.

individuales no validan directamente las medidas sustitutas. El establecimiento de la subrogación a nivel de ensayo (nivel 1) requiere un metaanálisis de todos los ensayos aleatorios sobre una pregunta de interés, y cada ensayo sirve como un punto de datos único. La coordenada x es típicamente la mejora en el sustituto cuando se usa un fármaco, y la coordenada y es la mejora en el resultado final. 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 supervivencia 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. En el estudio realizado Prased and et al (2015)[63], trataron de examinar todos los estudios de nivel 1 con el objetivo de validar un sustituto en oncología. Específicamente, evaluaron qué porcentaje de los metaanálisis 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 ≤ 0,7), correlación de fuerza media (r> 0,7 or <0,85) y correlación alta (r ≥ 0,85). Entre los resultados encontraron 15 correlaciones de alta fuerza de correlación: Seis en el entorno adyuvante, 6 en el entorno metastásico y 3 en el entorno localmente avanzado. En particular, se produjeron 3 correlaciones altas en el mismo entorno (cáncer colorrectal adyuvante) y Otros 4 ocurrieron en entornos donde muchos 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.

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

Abemaciclib, Palbociclib y Ribociclib, no se encuentran incluido en la 22ava Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (2021) que se encuentra vigente.

IX. REGISTROS SANITARIOS EN EL PERÚ

Abemaciclib 50, 100,150, 200 mg cuenta con 1RS por cada concentración de un mismo titular

Ribociclib 200 mg 1 RS

Palbociclib 75 (2 RS), 100 (2RS), 125 (1RS) un mismo titular

X. COSTOS

a. ESTUDIOS FARMACOECONOMICOS

Consorcio Escoses de Medicamentos SMC- NHS Escosia. La empresa presentó un esquema de acceso de pacientes (PAS) y el Grupo de Evaluación del Esquema de Acceso de Pacientes (PASAG) lo evaluó como aceptable para su implementación en el NHS de Escocia.
SMC desearía presentar las estimaciones de costo-efectividad con PAS que informaron la decisión de SMC, sin embargo, debido a las preocupaciones comerciales de confianza con respecto al PAS, SMC no puede publicar estos resultados. Además, la empresa solicitó que las cifras sin PAS se consideren como material comercial de confianza y, por lo tanto, no se puedan presentar resultados de costo-efectividad.

[63] 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

Los análisis de sensibilidad determinista mostraron que los ICER eran más sensibles a las tasas de descuento que cualquier otro factor. Estos mostraron que los resultados eran sensibles a un horizonte temporal de 5 años, pero no a un horizonte temporal de 10 años o más. La variación de la elección de la curva adoptada para la SLP en el primer estado de salud también resultó en una sensibilidad al alza en las estimaciones de costo-efectividad. Se observaron las siguientes limitaciones:

- El modelo asumió que la ganancia en el estado de salud 1 de SLP se tradujo en una ganancia en la SG. Sin embargo, los datos de SG aún son inmaduros y, por lo tanto, cualquier ganancia de SG predicha en el modelo está asociada con la incertidumbre. Con el PAS, la eliminación de la ganancia de SG redujo los costos en el estado de enfermedad progresiva para el brazo de ribociclib más letrozol, de modo que los costos totales fueron más bajos que los del brazo de monoterapia con letrozol. La ganancia de QALY se redujo, lo que resultó en una monoterapia de letrozol que dominaba a ribociclib más letrozol.
- El valor medio extrapolado de la SLP en el primer estado de salud es sustancialmente más alto que el TTD medio. Esto podría resultar en una subestimación de los costos de los medicamentos para el ribociclib. El análisis de sensibilidad adicional proporcionaba dónde se suponía que el TTD era igual a la SLP observada y esto tenía el impacto de aumentar la ICER.
- La estructura del modelo es tal que los pacientes no pueden pasar directamente de la terapia de primera línea a la progresión de la enfermedad. Más bien, todos los pacientes vivos entran en un segundo estado libre de progresión para los pacientes que progresan con la combinación de ribociclib de primera línea. Sin embargo, los resultados mostraron una sensibilidad limitada a los cambios en el análisis para permitir tales movimientos dentro del modelo.

El Comité consideró los beneficios del ribocilib en el contexto de los modificadores de decisión del SMC que se pueden aplicar cuando se encuentran relaciones de costo-efectividad altas y acordó que, dado que el ribociclib es una medicina huérfana equivalente, SMC puede aceptar una mayor incertidumbre en el caso económico.

Después de considerar toda la evidencia disponible, el resultado del proceso PACE y después de la aplicación del modificador SMC apropiado, el Comité aceptó ribociclib para su uso en NHS Escocia.

Mahatani and Vogel, (2019)[64], realizaron un análisis de los costos de los inhibidores CDK4/6. La dosis inicial de los tres inhibidores de CDK4 / 6 tiene un precio de> $ 11,000 por dosis mensual sin considerar descuentos ni seguros. Un análisis de costo-efectividad de la terapia con palbociclib en los Estados Unidos basado en el precio del costo de adquisición al por mayor en enero de 2016 informó que los costos de por vida para el paciente de la terapia combinada de palbociclib más letrozol fueron de $ 372,761 mientras proporciona 2.13 años de vida ajustados por calidad. Los costos de por vida para el paciente de la monoterapia con letrozol fueron $ 128,435 mientras que proporcionaron un promedio de 1.82 años de vida ajustados por calidad. Por lo tanto, la terapia con palbociclib más letrozol a precios de enero de 2016 cuesta $ 768,498 más por año de vida ajustado por calidad que la monoterapia con letrozol.

Dos años más tarde, con dos inhibidores de CDK4 / 6 más en el mercado, los costos solo han aumentado. Para compensar estos costos, las tres compañías farmacéuticas han establecido programas para reducir los costos de los pacientes de los costos de adquisición al por mayor. Palbociclib y ribociclib están disponibles para algunos pacientes sin seguro o de bajos ingresos a costos que oscilan entre $ 0 y $ 10 por mes. Los pacientes con seguro

[64] Mahtani R and Vogel Ch. Addressing physician barriers to administering cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitors in first-line treatment of hormone receptor– positive, human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer. Cancer Management and Research 2019:11 513–524

comercial pueden calificar para ahorros de hasta $ 25,000 por año con palbociclib o abemaciclib. Ribociclib ofrece un paquete conjunto de tabletas de ribociclib y letrozol al mismo costo que el ribociclib solo, y algunos pacientes con seguro comercial califican para ahorros de hasta $ 15,000 por producto por año. Palbociclib se suministra en tres dosis de 125, 100 y 75 mg, mientras que abemaciclib se suministra en cuatro dosis de 200, 150, 100 y 50 mg, con un suministro para 1 mes con el mismo precio independientemente del nivel de dosis. Cuando se necesiten reducciones de dosis para cualquiera de estos, los pacientes pueden necesitar desechar parte de su costoso suministro mensual y pedir el siguiente frasco de dosis más baja. Ribociclib está formulado en tabletas de 200 mg y la reducción de la dosis requiere tomar una tableta menos por día. Por lo tanto, los paquetes de dosis de 400 y 200 mg tienen un precio proporcionalmente más bajo que la dosis inicial de 600 mg, lo que podría resultar en costos reducidos para algunos pacientes. Actualmente, el único apoyo para los pacientes con seguro de Medicare y Medicaid es el apoyo condicional para palbociclib si no hay apoyo caritativo disponible. Teniendo en cuenta la elegibilidad para las reducciones de precios, los costos financieros deben considerarse junto con la eficacia y la seguridad cuando se prescriben terapias con inhibidor de CDK4 / 6 más IA.

b. DISPONIBILIDAD EN EL PERÚ

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

XI. 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.[65]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).[66] 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.[67] CMM se refiere al estadio IV. En algunos 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.[68] 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

[65] Bautista-Hernándeza 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
[66] BMJ Best Practice. Metastatic breast cancer. March 2021
[67] 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.
[68] 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.[69]
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.

- El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y los Institutos Regionales de Enfermedades Neoplásicas del Norte (IREN Norte) solicitan la inclusión de los medicamentos Inhibidores de quinasa Dependientes de Ciclina 4/6 (CDK 4/6),que incluyen Abemaciclib, Ribocliclib Palbocliclib 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 un inhibidor de aromatasa en pacientes mujeres post menopaúsicas con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad a receptores hormonales RH+ y negatividad al receptor del factor de crecimiento epidérmico humano HER2 (-) como terapia endocrina inicial.En la solicitud las instituciones reportan tener 160 (INEN), 5 (IREN norte) pacientes por año.

- La búsqueda de la evidencia científica sobre la eficacia clínica de los 3 inhibidores de CDK 4/6 en combinación inhibidores de aromatasa, para la indicación solicitada, ha permitido evidenciar escasa evidencia. Se han identificado estudios pivotales realizados para la obtención de la aprobación por las Agencias Reguladoras de medicamentos.
  Para palbociclib más letrozol en comparación a letrozol en el estudio PALOMA-2, no se reportaron datos de sobrevida global, porque los datos aún están inmaduros, igualmente para Ribococlib más letrozol en comparación a placebo más letrozol (MONALEESA-2). Para abemaciclib más un inhibidor de aromatasa no esteroideo (anastrozol/letrozol) en comparación IA no esteroideo más placebo los datos que se reporta para SG aún están inmaduros, sin embargo, los reportados no presentan diferencias significativas entre los dos tratamientos (HR= 0,746; IC del 95%: 0,517-1,078).

- En relación a la seguridad se encontró los siguientes reportes:
  En el estudio PALOMA2 que comparo palbociclib más letrozol con letrozol más placebo los eventos adversos de grado 3 o 4 más comunes fueron los siguientes: Neutropenia: 66,4% vs 1,4%, leucopenia: 24,8% vs 0% anemia: 5,4% vs 1,8% fatiga: 1,8% vs 0,5% Se informó neutropenia febril en el 1,8% de los pacientes del grupo de palbociclib-letrozol y

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

en ninguno de los pacientes del grupo de placebo-letrozol. La interrupción permanente de cualquier tratamiento del estudio como resultado de eventos adversos ocurrió en 43 pacientes (9,7%) en el grupo de palbociclib-letrozol y en 13 pacientes (5,9%) en el grupo de placebo-letrozol.

En el estudio MONALEESA-2 que comparó ribociclib más letrozol con letrozol más placebo, ribociclib más letrozol presenta eventos adversos de grado 4 en comparación a ningún evento adverso en el grupo de letrozol más placebo. Los de mayor frecuencia de grado 4 fueron neutropenia 9.6% (36/334) y leucopenia 1.2% (4/334)

En el estudio MONARCH-3 que comparó amebaciclib más inhibidor de aromatasa no esteroideo (anastrazo/letrozol) los eventos adversos de grado ≥ 3 más frecuentes en el grupo de abemaciclib versus placebo fueron neutropenia (23,9% versus 1,2%), diarrea (9,5% versus 1,2%) y leucopenia (8,6% versus 0,6%).

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

XII. CONCLUSIÓN

En base a la evidencia científica disponible sobre, los fármacos inhibidores de quinasas dependientes de Ciclina 4/6 (CDK4/6) Abemaciclib, Palbociclib y Ribociclib, en combinación de un inhibidor de aromatasa el Comité Técnico para la Lista Complementaria de Enfermedades Neoplásicas, acuerda **no incluirlo** para el tratamiento, en pacientes mujeres post menopaúsicas con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad a receptores hormonales RH+ y negatividad al receptor del factor de crecimiento epidérmico humano HER2 (-) como terapia endocrina inicial debido a que la evidencia científica disponible a la fecha es incierta y no permita observar un mayor beneficio relevante para la salud en este grupo de pacientes.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Base de datos	Árbol de búsqueda	Estudios
PubMed	"ribociclib" OR "CDK4/6 inhibitor" AND "advanced breast cancer" AND "abemaciclib" AND"inhibidor aromatase " AND" palbociclib" 0 results "ribociclib" OR "CDK4/6 inhibitor" AND "advanced breast cancer" 37 results 1 seleccionado "palbociclib" OR "CDK4/6 inhibitor" AND "advanced breast cancer" 55 1 seleccionado "abemaciclib" OR "CDK4/6 inhibitor" AND "advanced breast cancer" 33 1	Hortobagyi GN, 2018 Finn RS 2016
ACCESSSS Smart Search Best evidence for health care	"CDK4/6 inhibitor" AND "advanced breast cancer	Sumarios Uptodate: 1monografia Dynamed: 1monografías BMJ Best Practice 1monografía