



**PERÚ**

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA  
SANITARIA N.º 026-DETS-IETSI-2021**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE RIBOCICLIB EN COMBINACIÓN CON UN  
INHIBIDOR DE LA AROMATASA Y UN AGONISTA DE LHRH EN  
PACIENTES PREMENOPÁUSICAS CON CÁNCER DE MAMA  
METASTÁSICO, RH POSITIVO, HER2 NEGATIVO, SIN CRISIS  
VISCERAL, Y SIN TRATAMIENTO SISTÉMICO PREVIO PARA LA  
ENFERMEDAD METASTÁSICA**



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS  
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN - IETSI  
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**



*Octubre, 2021*



**IETSI** INSTITUTO DE  
EsSalud EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS EN  
SALUD E  
INVESTIGACIÓN

## EQUIPO REDACTOR



1. Eric Ricardo Peña Sánchez - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Revisar, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.



## REVISOR CLÍNICO

- Sally Corrales Sequeiros – Médica Oncóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.

## CONFLICTO DE INTERÉS

El revisor clínico y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto médico evaluado.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de ribociclib en combinación con un inhibidor de la aromatasa y un agonista de LHRH en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama metastásico, RH positivo, HER2 negativo, sin crisis visceral, y sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 026-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.



## LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

ASCO	American Society of Clinical Oncology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDK	Quinasa dependiente de ciclina
CMM	Cáncer de mama metastásico
CONETEC	Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú ( ),
EA	Eventos adversos
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
HER2	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
HR	Hazard ratio
IA	Inhibidor de la aromataasa
IC	Intervalo de confianza
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care
LHRH	Hormona liberadora de la hormona luteinizante
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
pCODR)	Pan-Canadian Oncology Drug Review
pERC	Comité de Revisión de Expertos del Pan-Canadian Oncology Drug Review
RH	Receptor hormonal
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
TCA	Terapia de comparación apropiada
TE	Terapia endocrina



## CONTENIDO

<b>I.</b>	<b>RESUMEN .....</b>	<b>5</b>
<b>II.</b>	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
	A. ANTECEDENTES.....	9
	B. ASPECTOS GENERALES .....	10
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: RIBOCICLIB .....	11
<b>III.</b>	<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>14</b>
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	14
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA .....	14
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	15
<b>IV.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>16</b>
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	17
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	20
	i. Guías de práctica clínica.....	20
	ii. Evaluaciones de tecnologías sanitarias .....	28
	iii. Ensayos clínicos controlados aleatorizados.....	34
<b>V.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>42</b>
<b>VI.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>47</b>
<b>VII.</b>	<b>RECOMENDACIONES.....</b>	<b>49</b>
<b>VIII.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>50</b>
<b>IX.</b>	<b>MATERIAL SUPLEMENTARIO .....</b>	<b>54</b>



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de mama es la primera causa de muerte por neoplasia maligna en mujeres en el mundo. En el 2019, en Perú se detectaron 4,743 casos nuevos de cáncer de mama en mujeres; y se registraron 1,840 muertes debido a esta neoplasia. Específicamente, el cáncer de mama metastásico (CMM) es una condición incurable. Se estima que la mediana de supervivencia global (SG) en pacientes con CMM es de aproximadamente tres años y que la tasa de SG hasta los 5 años es de aproximadamente 27 %.
- En ausencia de una enfermedad rápidamente progresiva o una crisis visceral<sup>1</sup>, la terapia endocrina (TE) con supresión ovárica se considera el tratamiento de primera línea para las mujeres premenopáusicas, con CMM, receptor hormonal (RH) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo. Las opciones de TE comúnmente utilizadas incluyen moduladores selectivos del receptor de estrógeno (p. ej., tamoxifeno) e inhibidores de aromatasa (IA) no esteroideos (p. ej. anastrozol) o esteroideos (p. ej. exemestano). En EsSalud, este grupo de pacientes es tratado con TE (tamoxifeno, anastrozol, exemestano) más supresión ovárica. Sin embargo, el IETSI recibió una solicitud de evaluación de ribociclib en combinación con TE con IA más supresión ovárica, argumentándose la necesidad de evaluar terapias alternativas que proporcionen mejoras en la SG y calidad de vida de estos pacientes, y que a su vez tengan perfiles de seguridad favorables.
- El objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la mejor evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de ribociclib en combinación con un IA y un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) en pacientes premenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, sin crisis visceral, y sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica (primera línea de tratamiento para la enfermedad metastásica). Los desenlaces de interés fueron la SG, la supervivencia libre de progresión (SLP), los eventos adversos (EA) y la calidad de vida.
- Se incluyeron tres guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por la European Society for Medical Oncology (ESMO), la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y la American Society of Clinical Oncology (ASCO); tres evaluaciones de

<sup>1</sup> Crisis visceral: disfunción orgánica severa evaluada por signos, síntomas y estudios de laboratorio, como resultado de la rápida progresión de la enfermedad neoplásica. Es indicativo de un compromiso visceral sustancial y puede servir como indicación para una intervención terapéutica más agresiva (National Cancer Institute 2021).



tecnologías sanitarias (ETS) realizadas por la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health de Canadá (CADTH), el Institute for Quality and Efficiency in Health Care de Alemania (IQWiG, por sus siglas en alemán) y la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud de Argentina (CONETEC); y tres publicaciones del estudio MONALEESA-7 (Tripathy et al. 2018; Im et al. 2019; Harbeck et al. 2020).



- Sobre las recomendaciones de las GPC identificadas, las tres guías recomiendan fuertemente el uso de un inhibidor de las quinasas dependientes de ciclina (CDK) 4/6, como ribociclib, combinado con un IA más supresión ovárica con un agonista de LHRH, en la población de interés. Además, con una menor fuerza de recomendación y/o grado de consenso, la NCCN y la ESMO recomiendan el uso de TE (IA o tamoxifeno) más supresión ovárica. La evidencia citada para respaldar la recomendación de uso de ribociclib se basa en los resultados del estudio MONALEESA-7.
- En cuanto a las recomendaciones de las ETS internacionales, el IQWiG y la CONETEC realizaron recomendaciones desfavorables para ribociclib, mientras que la CADTH elaboró una recomendación a favor del uso de ribociclib. Las recomendaciones se basaron en los resultados del estudio MONALEESA-7. Al respecto, el IQWiG concluyó que el beneficio adicional de ribociclib más un IA en comparación con tamoxifeno no estaba demostrado (IQWiG no consideró un IA como comparador); la CONETEC concluyó que había un beneficio con ribociclib más un IA o tamoxifeno frente a un IA o tamoxifeno, pero que el alto costo del medicamento, sumado al significativo impacto presupuestario de implementar su uso en el sistema sanitario argentino, no permitían realizar una recomendación a favor de su uso; y la CADTH concluyó que había un beneficio con ribociclib más un IA no esteroideo versus un IA no esteroideo pero que el uso de ribociclib no era costo-efectivo en el sistema sanitario canadiense, por lo que realizó una recomendación condicionada a un descuento en el precio del medicamento.
- El estudio MONALEESA-7 es un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase 3, doble ciego y controlado con placebo, que evaluó la eficacia y seguridad de ribociclib en combinación con TE (tamoxifeno o un IA no esteroideo) más supresión ovárica con goserelina en mujeres premenopáusicas con CCM, RH positivo y HER2 negativo, sin crisis visceral (n = 672). El 86 % de las pacientes no había recibido terapia sistémica previa para la enfermedad metastásica (14 % de ellas había recibido quimioterapia en el entorno avanzado). El desenlace principal del estudio fue la SLP.



- Los resultados del análisis final de SLP mostraron una prolongación de la SLP de 14 meses con ribociclib, en comparación con el placebo, para el subgrupo que recibió un IA no esteroideo como TE de combinación (*hazard ratio* [HR]: 0.57, IC 95%: 0.44–0.74). Además, los resultados del segundo análisis interino de SG mostraron una mayor SG con ribociclib en este grupo específico (HR de muerte: 0.70; IC 95%: 0.50 - 0.98).
- Con respecto a los resultados de calidad de vida y de seguridad, estos solo se reportaron en la población total del estudio. Los resultados de seguridad mostraron mayor tasa de EA serios (18 % versus 12 %) con ribociclib, en comparación con el placebo; siendo los EA más comunes con ribociclib, la neutropenia y la leucopenia. Los resultados de calidad de vida mostraron ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre ribociclib y el placebo en el cambio en la puntuación de la escala de estado de salud global del cuestionario QLQ-C30, con respecto al valor inicial. Esta ausencia de diferencia se observó en cada punto de tiempo a lo largo del seguimiento.
- La principal limitación metodológica del estudio fue el basar los resultados de eficacia en el análisis de la SLP, la cual, en el momento actual, no ha mostrado predecir confiablemente un beneficio en términos de desenlaces clínicos finales de relevancia para el paciente, como la SG y la calidad de vida. Con respecto a la capacidad predictiva de la SLP en la SG, los resultados de un estudio de validación en pacientes con CMM, RH positivo, HER2 negativo (Lux et al. 2019) sugieren que es posible predecir un efecto estadísticamente significativo sobre la SG siempre que se demuestre que el valor del límite superior del IC del 95% del HR de la SLP es menor a 0.60. Para el caso específico de MONALEESA-7, este valor no se alcanzó. Lo anterior reafirma la necesidad de obtener los resultados del análisis final de SG de MONALEESA-7.
- Otra limitación del estudio es que la SG (desenlace de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente) solo fue evaluada en un análisis preliminar (segundo análisis interino de SG). Al respecto, existe evidencia que sugiere que los análisis preliminares sobreestiman el efecto del tratamiento de los fármacos bajo evaluación (Bassler et al. 2010). Así, MONALEESA-7 tiene una limitación importante al basar sus conclusiones en análisis estadísticos con datos inmaduros. Esto pudo conllevar a que la diferencia estadística en la SG entre el uso de ribociclib y placebo sea un hallazgo espurio, producto de la sobreestimación asociada con los análisis interinos; más aún cuando el límite del IC 95% del efecto del tratamiento es cercano a 1 (valor de la no diferencia estadística).





– Así, se evidencia un alto grado de incertidumbre en relación al beneficio clínico de ribociclib, pues la evidencia del estudio MONALEESA-7 tiene serias limitaciones que no permiten identificar una superioridad con ribociclib en combinación con IA y un agonista de LHRH versus el placebo en combinación con IA y un agonista de LHRH, en términos de una prolongación de la SG. A ello se le suma la tasa significativa de EA severos y serios reportados con ribociclib en el corto plazo, y la incertidumbre sobre la certeza de los resultados de calidad de vida.

– Finalmente, ribociclib es un medicamento que, generaría un impacto presupuestario importante en el contexto de EsSalud, por lo que su alto costo tendría que traducirse en un claro beneficio clínico, el cual pueda justificar dejar de invertir en tecnologías efectivas y menos costosas para invertir en ribociclib. Además, es importante resaltar que la población de interés tiene una alternativa de tratamiento en EsSalud, que es la TE (tamoxifeno o un IA) con supresión ovárica, opción de tratamiento que sigue siendo recomendada en las GPC internacionales y tiene una amplia experiencia de uso en la institución.



– Por todo lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de ribociclib en combinación con un IA y un agonista de LHRH en pacientes premenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, sin crisis visceral, y sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica.





## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de ribociclib en combinación con un IA y un agonista de LHRH en pacientes premenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, sin crisis visceral, y sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica. Así, los médicos especialistas en Oncología, Claudia Chávez Tarazona, del Servicio de Oncología del Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” de la Red Asistencial La Libertad, y Gabriela Ferrel Ramirez, del Servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, envían al IETSI, las solicitudes de uso del producto farmacéutico ribociclib no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según las siguientes preguntas PICO (acrónimo de P=población, I=intervención, C=comparador y O=outcome o desenlace):

**Tabla 1.** Pregunta PICO de la Red Asistencial La Libertad

<b>P</b>	Paciente mujer premenopáusica, con cáncer de mama, RH (+), HER2 (-), metastásico, ECOG 0-1 y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada. Sin metástasis cerebral.
<b>I</b>	Ribociclib 600mg/día VO (3 semanas sí - 1 semana no) + terapia endocrina
<b>C</b>	Terapia endocrina
<b>O</b>	Sobrevida global Calidad de vida Sobrevida libre de progresión Eventos adversos

**Tabla 2.** Pregunta PICO de la Red Prestacional Rebagliati

<b>P</b>	Paciente mujer premenopáusica, con cáncer de mama, RH (+), HER2 (-), metastásico, ECOG 0 y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada.
<b>I</b>	Ribociclib 600mg/día VO (3 semanas sí - 1 semana no) + terapia endocrina
<b>C</b>	Terapia endocrina disponible
<b>O</b>	Prolongar sobrevida libre de progresión Prolongar sobrevida global Mejorar o mantener calidad de vida Perfil de seguridad aceptable

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se realizó una reunión técnica remota con la médica especialista en Oncología, Sally Corrales Sequeiros, del Servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, y el equipo técnico del IETSI-EsSalud. De este modo, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

**Tabla 3.** Pregunta PICO validada con especialista

<b>P</b>	Paciente premenopáusica con diagnóstico de cáncer de mama metastásico con RH positivo, HER2 negativo, sin crisis visceral <sup>¶</sup> , sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica*.
<b>I</b>	Ribociclib más un inhibidor de la aromatasa (anastrozol, exemestano) con supresión ovárica <sup>†</sup>
<b>C</b>	Terapia endocrina*** con supresión ovárica <sup>‡</sup>
<b>O</b>	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Eventos adversos Calidad de vida

RH= receptor hormonal; HER2= receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

<sup>¶</sup> Crisis visceral: disfunción orgánica severa evaluada por signos, síntomas y estudios de laboratorio, como resultado de la rápida progresión de la enfermedad neoplásica. Es indicativo de un compromiso visceral sustancial y puede servir como indicación para una intervención terapéutica más agresiva (National Cancer Institute 2021).

\* Incluye quimioterapia, TE y/o terapias biológicas.

<sup>†</sup> Supresión ovárica con un agonista de LHRH, incluyendo leuprolida o triptorelina.

\*\*\* Terapia antiestrogénica (tamoxifeno) o IA (anastrozol, exemestano).

<sup>‡</sup> Supresión ovárica mediante ooforectomía, irradiación de los ovarios o tratamiento con un agonista de LHRH, incluyendo leuprolida o triptorelina.

## B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales del cáncer de mama se han descrito previamente en los dictámenes preliminares N.º 050-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 (IETSI-EsSalud 2016) y N.º 008-DETS-IETSI-2021 (IETSI-EsSalud 2021).

Brevemente, el cáncer de mama es la primera causa de muerte por neoplasia maligna en mujeres en el mundo. En el 2019, en Perú se detectaron 4,743 casos nuevos de cáncer de mama en mujeres, y se registraron 1,840 muertes debido a esta neoplasia (Institute for Health Metrics and Evaluation 2020). Se estima que aproximadamente dos tercios de los

cánceres de mama, en mujeres de 50 años o menos, son RH positivos (definidos como la expresión del receptor de estrógeno o progesterona, o ambos) y HER2 negativos (Howlander et al. 2014).

En ausencia de una enfermedad rápidamente progresiva o crisis visceral, la TE con supresión ovárica se considera el tratamiento de primera línea para las mujeres perimenopáusicas o premenopáusicas (en adelante, mujeres premenopáusicas), con CMM, RH positivo, HER2 negativo (Cardoso et al. 2020). Las opciones de TE comúnmente utilizadas incluyen moduladores selectivos del receptor de estrógeno (p. ej., tamoxifeno) e IA no esteroideos (p. ej. anastrozol, letrozol) o esteroideos (p. ej. exemestano).

En EsSalud, este grupo de pacientes es tratado con distintas opciones de TE (tamoxifeno, anastrozol, exemestano) en combinación con la supresión ovárica, la cual puede darse mediante ooforectomía, irradiación de los ovarios o tratamiento con un agonista de la LHRH, incluyendo leuprolida o triptorelina. No obstante, el IETSI recibió una solicitud de evaluación de ribociclib, un inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina, en combinación con TE con un IA, más supresión ovárica, argumentándose la necesidad de evaluar terapias alternativas que proporcionen mejoras en la SG y calidad de vida de estos pacientes, y que a su vez tengan un mejor perfil de seguridad.

El objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la mejor evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de ribociclib en combinación con un IA y un agonista de LHRH en pacientes premenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, sin crisis visceral, y sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica.

### C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: RIBOCICLIB

La información detallada sobre esta tecnología sanitaria se encuentra disponible en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 008-DETS-IETSI-2021 (IETSI-EsSalud 2021).

Brevemente, el ribociclib es un inhibidor de las quinasas dependientes de ciclina (CDK 4/6) (quinasa dependiente de ciclina 4/6). Estas quinasas se activan al unirse a las ciclinas D y desempeñan un papel importante en las vías de señalización que conducen a la progresión del ciclo celular y la proliferación celular (U.S. Food and Drug Administration 2021). El nombre comercial de ribociclib es Kisqali® y se encuentra disponible como comprimidos que contienen 200 mg de ribociclib. Ribociclib es comercializado por Novartis.

En Europa, la comercialización de ribociclib ha sido autorizada por la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con RH-positivo, HER2-negativo, en combinación con un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant como tratamiento hormonal inicial, o en mujeres que han recibido tratamiento hormonal previo (U.S. Food and Drug Administration 2021; European Medicines Agency 2021). En Estados Unidos y Perú, la comercialización de ribociclib ha sido autorizada por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID), respectivamente, en combinación con un IA, para el tratamiento de mujeres premenopáusicas o posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, RH positivo, HER2 negativo, como TE inicial (DIGEMID - MINSa 2021).



Según la información de etiqueta de la EMA, la FDA y la DIGEMID, la dosis recomendada para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama es de 600 mg de ribociclib (tres comprimidos de 200 mg) una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento, lo que completa el ciclo de 28 días. Cuando se utiliza ribociclib en combinación con un IA, el IA se debe tomar por vía oral una vez al día de forma continuada durante todo el ciclo de 28 días. El tratamiento de mujeres premenopáusicas con las combinaciones aprobadas de ribociclib debe incluir también un agonista de LHRH de acuerdo con la práctica clínica local (U.S. Food and Drug Administration 2021; European Medicines Agency 2021).



Las reacciones adversas más comunes (incidencia  $\geq 20\%$ ) con ribociclib son: neutropenia, náuseas, infecciones, fatiga, diarrea, leucopenia, vómitos, alopecia, dolor de cabeza, estreñimiento, erupción cutánea y tos (U.S. Food and Drug Administration 2021).

En Perú, ribociclib (Kisqali® 200 mg) tiene registro sanitario vigente (EE06228), con fecha de vencimiento 30 de julio de 2023 y tiene como titular a la compañía Novartis Biosciences Peru S.A. (DIGEMID - MINSa 2021).

### Costos de medicamentos

En la Tabla 4 se muestran los costos estimados del tratamiento con ribociclib, solo contemplando los costos de los medicamentos. Para el análisis se consideraron las dosis recomendadas en las etiquetas aprobadas por la FDA y EMA.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 026-DETS-IETSI-2021  
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE RIBOCICLIB EN COMBINACIÓN CON UN INHIBIDOR DE LA AROMATASA Y UN AGONISTA DE LHRH EN  
 PACIENTES PREMENOPÁUSICAS CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO, RH POSITIVO, HER2 NEGATIVO, SIN CRISIS VISCERAL, Y SIN  
 TRATAMIENTO SISTÉMICO PREVIO PARA LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

**Tabla 4.** Costos adicionales al agregar ribociclib a la TE convencional

Tratamiento	Precio/unidad S/	Posología de terapia de mantenimiento	Costo mensual S/	Costo anual S/
Ribociclib 200 mg	207.87 <sup>a</sup>	600 mg una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento	13,095.81	157,149.72

Fuente: <sup>a</sup> Sistema Informático SAP - EsSalud, 2021 (Sistema SAP - EsSalud 2020).



### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de ribociclib en combinación con un IA y un agonista de LHRH en pacientes premenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, sin crisis visceral, y sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica. Se utilizaron las bases de datos PubMed, Cochrane Library y LILACS.

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), como el Scottish Medicines Consortium (SMC), el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia (IETS), la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), entre otros; además de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de sociedades especializadas en el manejo del cáncer de mama como National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society for Medical Oncology (ESMO) y American Society of Clinical Oncology (ASCO). Se hizo una búsqueda adicional en la página web del registro de ensayos clínicos administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) e International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>), para poder identificar ensayos clínicos en curso o cuyos resultados no hayan sido publicados para, de este modo, disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población e intervención de interés. Se emplearon términos MeSH<sup>2</sup> y términos en lenguaje libre, junto con operadores booleanos, acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Las estrategias de búsqueda para identificar la evidencia de ensayos clínicos aleatorizados se encuentran en las Tabla 1, 2 y 3 del Material Suplementario. Se realizaron estrategias adicionales para identificar evidencia de estudios observacionales.

<sup>2</sup> Término MeSH (acrónimo de *Medical Subject Headings*): es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas con meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales que hayan evaluado la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Se incluyeron estudios en inglés y español. Se excluyeron las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos.

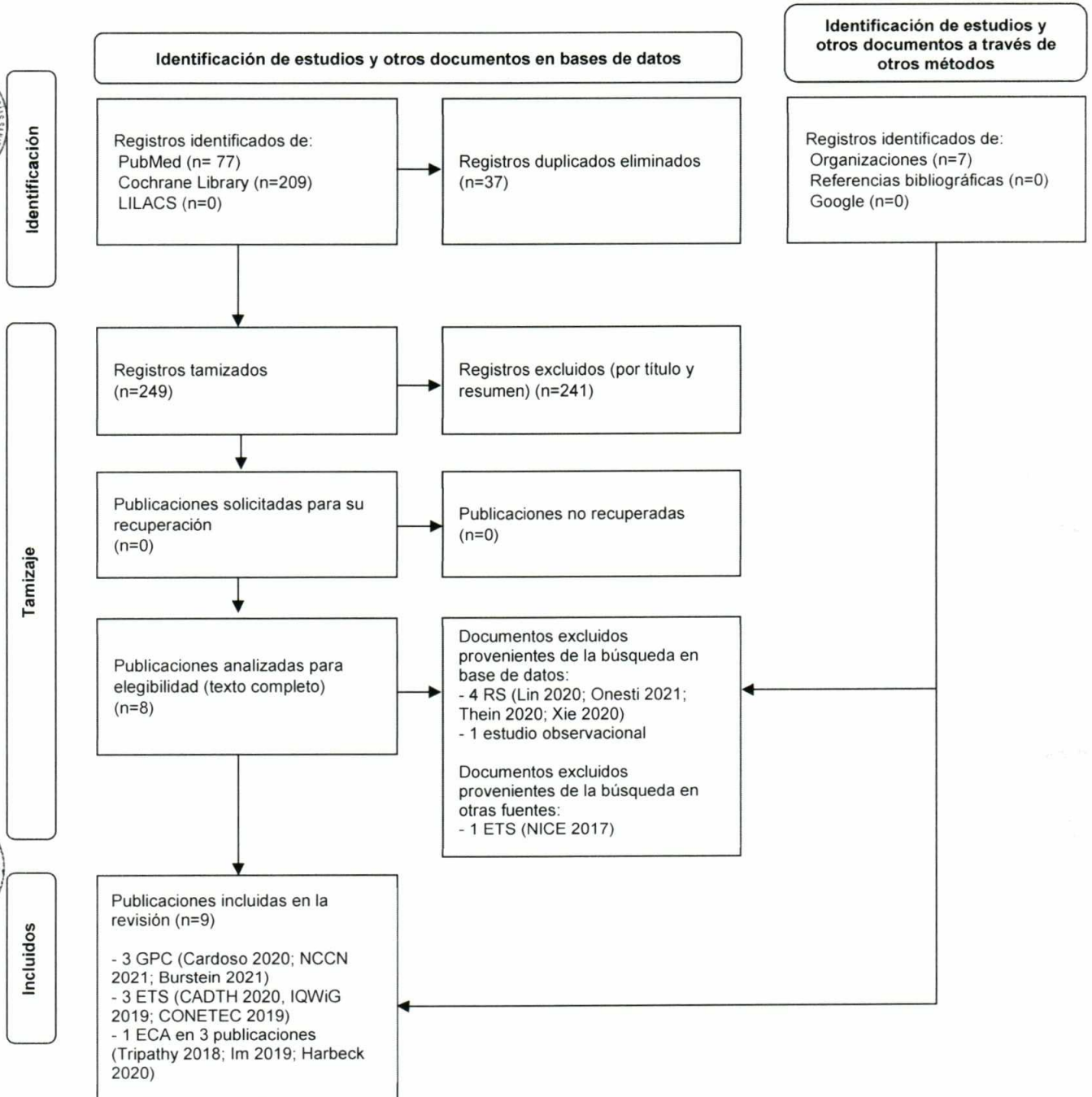
La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase fue realizada por dos evaluadores de manera independiente y consistió en la revisión de los títulos y los resúmenes a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>), que permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. La segunda fase fue realizada por un evaluador y consistió en la revisión de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados (Figura 1).

Con respecto a las GPC, se incluyeron las guías publicadas después de la fecha de la primera autorización de comercialización de ribociclib para la condición clínica de interés del presente dictamen (2018) y que elaboraron recomendaciones basadas en la evidencia, utilizando además sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas.



#### IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado.



## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se describe la evidencia disponible según el orden jerárquico del nivel de evidencia o pirámide de Haynes 6S<sup>3</sup>, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

### Guías de práctica clínica

#### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Cardoso et al., 2020. *5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)* (Cardoso et al. 2020).
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines: Breast Cancer. Version 5.2021 - June 28, 2021 (NCCN 2021).
- Burstein et al., 2021. Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update (Burstein et al. 2021).

### Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

#### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Canadá. Final Recommendation for Ribociclib (Kisqali) for Advanced or Metastatic Breast Cancer (CADTH 2020).
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) - Alemania. Ribociclib (breast cancer). IQWiG Reports - Commission No. A19-06. Version 1.0. 11 April 2019 (IQWiG 2019).
- Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) - Argentina. Palbociclib y ribociclib en cáncer de mama avanzado o metastásico RH positivo HER2 negativo. Informe de evaluación de tecnologías sanitarias N° 5 (CONETEC 2019).

<sup>3</sup> El modelo de Haynes 6S contiene 6 niveles de información: 1) **S**istemas, 2) **S**umarios como guías de práctica clínica, 3) **S**inopsis de síntesis como evaluaciones de tecnologías sanitarias, 4) **S**íntesis como revisiones sistemáticas y metaanálisis, 5) **S**inopsis de estudios, y 6) Estudios individuales (*Studies* por sus siglas en inglés).

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia:

Esta ETS se excluyó por no evaluar el uso de ribociclib en mujeres premenopáusicas:

- 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 (TA496) (NICE 2017).

**Revisiones sistemáticas**

No se encontraron revisiones sistemáticas que respondieran a la pregunta PICO de interés.

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia:

Las siguientes publicaciones se excluyeron por tratarse de revisiones sistemáticas con metaanálisis que combinaron los efectos del tratamiento de diferentes inhibidores de CDK 4/6 y/o poblaciones con diferentes estados menopáusicos (pacientes posmenopáusicas y premenopáusicas). Sin embargo, todas confirman que el único ECA con ribociclib realizado en la población de interés, pacientes premenopáusicas, es el estudio MONALEESA-7.

- Lin et al., 2020. Comparative overall survival of CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy vs. endocrine therapy alone for hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (Lin et al. 2020).
- Onesti and Jerusalem. CDK 4/6 inhibitors in breast cancer: differences in toxicity profiles and impact on agent choice. A systematic review and meta-analysis (Onesti and Jerusalem 2021).
- Thein et al. Venous thromboembolism risk in patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer treated with combined CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (Thein et al. 2020).
- Xie et al., 2020. Efficacy and safety of cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitors in HR+/HER2- advanced breast cancer (Xie et al. 2020).



## Ensayos clínicos aleatorizados

### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

Tres publicaciones del estudio MONALEESA-7:

- Tripathy et al., 2018. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial (Tripathy et al. 2018).
- Im et al., 2019. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer (Im et al. 2019).
- Harbeck et al., 2020. Health-related quality of life in premenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib plus endocrine therapy: results from a phase III randomized clinical trial (MONALEESA-7) (Harbeck et al. 2020).

### Estudios observacionales

No se identificaron estudios observacionales que respondieran a la pregunta PICO de interés.

### Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia:

Este estudio se excluyó por tratarse de un análisis de predicción del número de muertes prematuras anuales que podrían prevenirse si las pacientes premenopáusicas con CMM en Brasil tuvieran acceso a ribociclib. Al tratarse de supuestos basadas en los resultados del estudio MONALEESA-7, se considera que este estudio no responde a la pregunta PICO del presente dictamen.

- Lack of access to CDK 4/6 inhibitors for premenopausal patients with metastatic breast cancer in Brazil: estimation of the number of premature deaths (Reinert, Pellegrini, and Barrios 2020).

### Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados que respondieran a la pregunta PICO de interés.

## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. Guías de práctica clínica

**Cardoso et al., 2020. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)** (Cardoso et al. 2020)

Es una GPC europea para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama avanzado elaborado por la ESMO y la *European School of Oncology* (ESO). La guía utilizó instrumentos de gradación; tanto para calificar el nivel de evidencia (Tabla 6), como la fuerza de las recomendaciones (Tabla 7). Además, aplicó el instrumento *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (ESMO-MCBS), utilizado para evaluar la magnitud del beneficio clínico de los medicamentos contra el cáncer, en donde los grados oscilan entre A-C para los entornos curativos y 1-5 para los entornos no curativos. Los grados más altos de ESMO-MCBS en el entorno curativo son A y B y en el entorno no curativo 5 y 4, lo que indica una magnitud sustancial de beneficio clínico.

**Tabla 6. Niveles de evidencia**

I	Evidencia de al menos un ECA grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metanálisis de ECA bien realizados sin heterogeneidad.
II	ECA pequeños o grandes con sospecha de sesgo (calidad metodológica inferior) o metanálisis de dichos ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada.
III	Estudios de cohorte prospectivos.
IV	Estudios de cohortes retrospectivos o estudios de casos y controles.
V	Estudios sin grupo control, reportes de casos, opiniones de expertos.

**Tabla 7. Grados de recomendación**

A	Fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, muy recomendable.
B	Evidencia fuerte o moderada de eficacia pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.
C	La evidencia insuficiente de eficacia o beneficio no compensa el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costos, etc.), opcional.
D	Evidencia moderada contra la eficacia o el resultado adverso, generalmente no se recomienda.
E	Fuerte evidencia contra la eficacia o para el resultado adverso, nunca recomendado.

A continuación, se describen las recomendaciones y la evidencia de relevancia para la presente evaluación:

### Recomendaciones de la ESMO para el cáncer de mama avanzado, RH positivo, HER2 negativo en mujeres premenopáusicas (primera línea)

- La ESMO recomienda el uso de un IA, tamoxifeno o fulvestrant más la supresión ovárica. Nivel de evidencia: I; Grado de recomendación: A; Consenso: 84 %.
- La ESMO recomienda el uso de un inhibidor de CDK 4/6 combinado con TE (IA o fulvestrant). Esta recomendación se aplica a mujeres premenopáusicas en combinación con un agonista de LHRH. Nivel de evidencia: I; Grado de recomendación: A; Consenso: 97 %.

Los autores mencionan que este régimen es el estándar de atención para pacientes con CMM, RH positivo, HER2 negativo, ya que logra un beneficio sustancial de SLP, aumenta significativamente la SG y mantiene o mejora la calidad de vida.

- Las puntuaciones de ESMO-MCBS para el uso de un inhibidor de CDK 4/6 combinado con TE para pacientes con CMM varían según el entorno y el fármaco: ribociclib + TE de primera línea en mujeres premenopáusicas: puntuación de eficacia: 4 (SLP y SG); calidad de vida mejorada; Puntuación ESMO-MCBS v1.1: 5.

### Evidencia que respalda las recomendaciones:

Los autores de esta GPC mencionan que en los últimos 2 años los inhibidores de CDK 4/6, en combinación con la TE, se han establecido como el estándar de atención para CMM, RH positivo/HER2 negativo debido al beneficio en la SG y la SLP y el buen perfil de toxicidad observado en varios ensayos. Dentro de los ensayos citados, se cita el estudio MONALEESA-7 (Tripathy et al. 2018; Im et al. 2019), que evaluó la eficacia y seguridad de ribociclib en combinación con TE en pacientes premenopáusicas. Este estudio forma parte de la evidencia incluida en el presente dictamen y será descrito en la sección de ensayos clínicos.

De manera adicional, y basado en los resultados de MONALEESA-7, los autores describen que la combinación de tamoxifeno y ribociclib condujo a un aumento de la cardiotoxicidad (arritmia), y por ello, debería evitarse. A pesar de estos resultados, los autores manifestaron que hay un pequeño grupo de pacientes que pueden ser tratados con TE sola; aunque no es posible una identificación clara de estos pacientes en este momento.

### **Análisis crítico**

Esta guía tiene la fortaleza de informar los beneficios para la salud, los efectos secundarios y los riesgos que se consideraron al formular las recomendaciones. Como limitación en cuanto al rigor metodológico, se podría mencionar que en la guía no se realiza un análisis



crítico de la evidencia utilizada. Esto es importante ya que antes de atribuir un beneficio clínico a un medicamento, los autores deberían informar explícitamente las limitaciones y fortalezas de la evidencia. Además, se considera que no hubo una relación explícita entre las recomendaciones y la evidencia en la que se basaron, primero, porque no se citó la evidencia que respaldó la recomendación de la terapia endocrina, y segundo, porque la recomendación de los inhibidores de CDK 4/6 se basó en diversos ensayos que no necesariamente tuvieron la misma calidad metodológica, sin embargo, a criterio de los autores, todos los estudios fueron de alta calidad (nivel de evidencia I). Además, no se informó un proceso de revisión externa y, con respecto a los conflictos de interés, 23 de 45 miembros del panel de elaboración de la GPC declararon tener conflicto de interés con Novartis, lo que aumenta el riesgo de elaborar recomendaciones a favor de ribociclib (Lundh et al. 2017).

**National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines: Breast Cancer. Version 5.2021 - June 28, 2021 (NCCN 2021)**

Esta es una guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama elaborado por la NCCN. Esta organización basa sus recomendaciones en un sistema de gradación que las clasifica en 4 categorías (1, 2A, 2B y 3) de acuerdo a la calidad de la evidencia científica y al consenso del panel de miembros elaboradores de la guía, siendo 1 la recomendación con más alto nivel de evidencia y consenso (Tabla 8). De manera adicional, las recomendaciones se clasifican según categorías de preferencia institucionales y del panel (Tabla 9). La metodología incluyó una búsqueda sistemática de la evidencia utilizando la base de datos PubMed.

**Tabla 8. Categorías de evidencia y consenso de la NCCN**

<b>Categoría 1</b>	Basado en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada.
<b>Categoría 2A</b>	Basado en evidencia de nivel inferior, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada.
<b>Categoría 2B</b>	Basado en evidencia de nivel inferior, existe un consenso de la NCCN de que la intervención es apropiada.
<b>Categoría 3</b>	Basado en cualquier nivel de evidencia, existe un gran desacuerdo en la NCCN de que la intervención es apropiada.

**Tabla 9.** Categorías de preferencia de la NCCN

<b>Intervención preferida</b>	Intervenciones que se basan en una eficacia, seguridad y evidencia superiores; y, cuando sea apropiado, asequibilidad.
<b>Otra intervención recomendada</b>	Otras intervenciones que pueden ser algo menos eficaces, más tóxicas o basadas en datos menos maduros; o significativamente menos asequible para resultados similares.
<b>Útil en ciertas circunstancias</b>	Otras intervenciones que pueden usarse para poblaciones de pacientes seleccionadas (definidas con recomendación).

A continuación, se describen las recomendaciones y la evidencia de relevancia para la presente evaluación:

Recomendaciones de la NCCN para el cáncer de mama avanzado, RH positivo, HER2 negativo en mujeres premenopáusicas (primera línea)

La NCCN recomienda los siguientes regímenes preferidos: un inhibidor de CDK 4/6 con un IA (categoría 1), un IA no esteroideo (anastrozol) (categoría 2A), un IA esteroideo (exemestano) (categoría 2A) y un modulador selectivo del receptor de estrógeno (tamoxifeno) (categoría 2A); todos en combinación con la supresión ovárica.

Evidencia que respalda las recomendaciones:

*Inhibidor de aromatasa en combinación con inhibidor de CDK 4/6:*

- Los autores mencionan que la mayoría de los ensayos que estudian un inhibidor de CDK 4/6 con un IA han incluido principalmente mujeres posmenopáusicas y sólo un pequeño subconjunto de mujeres premenopáusicas con supresión ovárica. Sin embargo, los mismos destacan que, en el ensayo de fase III MONALEESA-7, 672 mujeres premenopáusicas con cáncer de mama avanzado, RH positivo, HER2 negativo, fueron asignadas al azar al tratamiento de primera línea con ribociclib o placebo con goserelina más un IA no esteroideo o tamoxifeno. Al respecto, los autores describen que los resultados mostraron una mejoría en la SLP con la adición de ribociclib (mediana de SLP, 24 versus 13 meses; HR 0.55, IC del 95%: 0.40 a 0.69) (Tripathy et al. 2018). Además, los autores describen que, a los 3.5 años de seguimiento, se notificó una mejora en la SG con ribociclib (70 % frente a 46 %; HR 0.71; IC del 95%: 0.54-0.95) (Im et al. 2019). De manera adicional, los autores informan que los EA de grado 3 y 4 notificados en más del 10 % de los pacientes de cualquiera de los grupos incluyeron la neutropenia (61 % frente a 4 %) y la leucopenia (14 % frente a 1 %) (Tripathy et al. 2018).



### Terapia endocrina

- Los autores describen los resultados de un ECA que comparó exemestano versus anastrozol en pacientes posmenopáusicas, con CMM, RH positivo, que recurrieron durante o después de la terapia adyuvante con antiestrogénico o progresaron durante la terapia antiestrogénica para la enfermedad avanzada (Campos et al. 2009). Al respecto, los autores mencionan que ambas medicaciones son similares en términos de eficacia y seguridad.
- Los autores mencionan que el tamoxifeno es el modulador selectivo del receptor de estrógeno comúnmente utilizado para las mujeres premenopáusicas. Al respecto, se cita una revisión narrativa que concluye que la evidencia sobre el uso de tamoxifeno en este grupo de pacientes es limitada (Sunderland and Osborne 1991).
- Los autores señalan que, en mujeres posmenopáusicas, la monoterapia con IA tiene un resultado superior en comparación con el tamoxifeno, aunque las diferencias son modestas (Bonnetterre et al. 2000; Mauri et al. 2006; Nabholz et al. 2000; Paridaens et al. 2008; Vergote et al. 2000).

### Análisis crítico

Esta GPC tiene la fortaleza de considerar los riesgos y beneficios de la tecnología de interés al momento de realizar las recomendaciones. Esto debido a que en la guía se describen los resultados de eficacia y seguridad de ribociclib en la población objetivo, y las recomendaciones se basaron en la relación de riesgo/beneficio. Una de las limitaciones de esta guía es la ausencia de una descripción de los posibles sesgos de la evidencia seleccionada para hacer recomendaciones. En ese sentido, no está claro si se realizó una evaluación de la calidad de la evidencia al momento de elaborar las recomendaciones, o si esta se basó en el diseño del estudio, mediante la cual un ECA, independientemente de las limitaciones, es catalogado como un alto nivel de evidencia. Además, no está claro si hubo una relación explícita entre las recomendaciones y la evidencia en la que se basaron. En particular, se observó que las recomendaciones para los inhibidores de CDK 4/6 y los IA se basaron en evidencia de ECA, sin embargo, los autores realizaron recomendaciones con diferentes categorías (1 para ribociclib y 2A para los IA). Otras limitaciones incluyen la falta de información sobre un proceso de revisión externa y los conflictos de interés con la compañía farmacéutica que produce ribociclib (Novartis) declarados por algunos miembros del panel de elaboración de la guía (11 de 46 miembros). Lo descrito anteriormente aumenta el riesgo de recomendaciones sesgadas a favor de ribociclib (Lundh et al. 2017).





**Burstein et al., 2021. Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update (Burstein et al. 2021)**

Se trata de una GPC cuyo objetivo fue actualizar las recomendaciones de la guía precedente de terapia sistémica para el CMM, RH positivo (Rugo et al. 2016). La guía buscó responder tres preguntas clínicas específicas, una de las cuales compete a la presente evaluación: ¿Cuál es el papel de los inhibidores de CDK 4/6 en el tratamiento de pacientes con CMM, RH positivo? Como parte de la metodología, se realizó una revisión sistemática de la literatura, priorizándose la evidencia de ECA. La base de datos utilizada para la búsqueda de literatura fue PubMed. La guía utilizó un instrumento de gradación para sus recomendaciones, en donde la calidad de la evidencia fue medida como alta, intermedia, baja e insuficiente (Tabla 10) y la fuerza de las recomendaciones como fuerte, moderada y débil (Tabla 11).

**Tabla 10. Niveles de evidencia**

<b>Alta</b>	Alta confianza en que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto (p. ej., balance de beneficios versus daños) y es muy poco probable que la investigación adicional cambie la magnitud o la dirección de este efecto neto.
<b>Intermedia</b>	Confianza intermedia en que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. Es poco probable que más investigaciones alteren la dirección del efecto neto; sin embargo, podría alterar la magnitud del efecto neto.
<b>Baja</b>	Baja confianza en que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. La investigación adicional puede cambiar la magnitud y/o la dirección de este efecto neto.
<b>Insuficiente</b>	La evidencia es insuficiente para discernir la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. La investigación adicional puede informar mejor el tema. Puede ser razonable confiar en la opinión consensuada de los expertos para proporcionar orientación sobre el tema hasta que se disponga de mejor evidencia.

**Tabla 11. Grados de recomendación**

<b>Fuerte</b>	<p>Existe una gran confianza en que la recomendación refleja las mejores prácticas. Esto se basa en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. evidencia sólida de un verdadero efecto neto (p. ej., los beneficios superan a los daños);</li> <li>b. resultados consistentes, sin excepciones o con pequeñas excepciones;</li> <li>c. preocupaciones menores o ninguna sobre la calidad del estudio; y/o</li> <li>d. el alcance del acuerdo de los panelistas.</li> </ul> <p>Otras consideraciones convincentes (discutidas en la revisión y análisis de la literatura de la guía) también pueden justificar una recomendación sólida.</p>
<b>Moderada</b>	<p>Hay una confianza moderada de que la recomendación refleja las mejores prácticas. Esto se basa en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. buena evidencia de un verdadero efecto neto (p. ej., los beneficios superan a los daños);</li> <li>b. resultados consistentes con excepciones menores y/o pocas;</li> <li>c. preocupaciones menores y/o pocas sobre la calidad del estudio; y/o</li> <li>d. el alcance del acuerdo de los panelistas.</li> </ul> <p>Otras consideraciones convincentes (discutidas en la revisión y análisis de la literatura de la guía) también pueden justificar una recomendación moderada.</p>
<b>Débil</b>	<p>Existe cierta confianza en que la recomendación ofrece la mejor orientación actual para la práctica. Esto se basa en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. evidencia limitada de un verdadero efecto neto (p. ej., los beneficios superan a los daños);</li> <li>b. resultados consistentes, pero con importantes excepciones;</li> <li>c. preocupaciones sobre la calidad del estudio; y/o</li> <li>d. el alcance del acuerdo de los panelistas.</li> </ul> <p>Otras consideraciones (discutidas en la revisión y análisis de la literatura de la guía) también pueden justificar una recomendación débil.</p>

A continuación, se describen las recomendaciones y la evidencia de relevancia para la presente evaluación:

Recomendación de la ASCO para el cáncer de mama metastásico, RH positivo, HER2 negativo en mujeres premenopáusicas (primera línea)

La ASCO recomienda ofrecer un IA no esteroideo y un inhibidor de CDK 4/6 combinados con supresión de la función ovárica (calidad de la evidencia: alta; fuerza de la recomendación: fuerte).

### Evidencia que respalda la recomendación

Los autores describen la evidencia del estudio MONALESSA-7. Al respecto, se menciona que los resultados de este estudio mostraron que la adición de ribociclib a la TE mejoró significativamente la SLP. Además, se describe que, en un análisis interino pre-especificado de SG, se encontró que la adición de ribociclib a la TE mejoró la SG, comparado con la TE sola. En cuanto a la seguridad, los autores manifiestan que los EA más comunes en ambos brazos del estudio fueron la neutropenia, leucopenia y el incremento de los niveles de ALT. La neutropenia ocurrió en el 61 % de los pacientes tratados con ribociclib y 4 % de aquellos tratados con placebo; la leucopenia en el 14 % y 1 %, respectivamente, y el incremento de ALT en 5 % y 1 %, respectivamente. Los autores también mencionan que no se evidenciaron otras nuevas señales de seguridad<sup>4</sup>. Con respecto a los resultados de desenlaces informados por los pacientes, se describe que la calidad de vida se mantuvo en ambos brazos del estudio.

Los autores concluyen que la evidencia del estudio MONALEESA-7 (en pacientes premenopáusicas) y de otros estudios realizados en pacientes posmenopáusicas sugiere que la combinación de un IA y un CDK 4/6, como ribociclib, serían el tratamiento de primera línea preferido para la mayoría de pacientes con CCM, RH positivo, HER2 negativo.

### **Análisis crítico**

Esta GPC emite una recomendación favorable para la adición de ribociclib a la TE como tratamiento de primera línea en pacientes premenopáusicas con CMM, RH, positivo, HER2 negativo. La recomendación se basó en la evidencia procedente del estudio MONALEESA-7, evaluado al detalle en la presente evaluación. Aunque se informaron los resultados de los desenlaces clínicos finales de relevancia para el paciente con CMM, como la SG, la calidad de vida y los EA, no se cuestionó el hecho de que los resultados de SG correspondieran a un análisis prematuro de los datos de SG. Esto es relevante porque, de acuerdo al juicio del panel de la guía, la evidencia de MONALEESA-7 sería de alta calidad y difícilmente la estimación del efecto del tratamiento variaría con evidencia adicional. Al respecto, es importante mencionar que existe evidencia que sugiere que el uso de datos preliminares de SG puede sobreestimar el efecto del tratamiento (Bassler et al. 2011; Bassler et al. 2010; Pocock and White 1999), por lo que lo correcto sería juzgar la eficacia de los medicamentos para uso clínico con base en resultados finales de desenlaces clínicos, como la SG. Además, esta guía no reportó un proceso de revisión externa y, con respecto a los conflictos de interés, 4 de 14 miembros del panel de elaboración de la GPC

<sup>4</sup> Señal de seguridad: información sobre un evento adverso nuevo o conocido que es potencialmente causado por un medicamento y que justifica una mayor investigación. Las señales se generan a partir de varias fuentes, como informes espontáneos, estudios clínicos y literatura científica (European Medicines Agency 2021).

declararon tener conflicto de interés con Novartis. Esto implica un mayor riesgo de emitir recomendaciones que favorezcan el uso de ribociclib (Lundh et al. 2017).

## ii. Evaluaciones de tecnologías sanitarias

### Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Canadá. Final Recommendation for Ribociclib (Kisqali) for Advanced or Metastatic Breast Cancer (CADTH 2020)

Se trata del *Pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCODR) realizado por el Comité de Revisión de Expertos del pCODR (pERC) de la agencia canadiense CADTH. El pCODR tiene como objetivo evaluar las terapias de medicamentos contra el cáncer y hacer recomendaciones para guiar las decisiones de reembolso de medicamentos, considerando: la evidencia clínica disponible, los análisis de costo-efectividad y las perspectivas de los pacientes.

El objetivo de esta ETS fue evaluar la eficacia y seguridad de ribociclib en combinación con IA (y un agonista de LHRH) para el tratamiento de mujeres premenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico, RH positivo, HER2 negativo, como terapia inicial de base endocrina. Los comparadores de interés para el contexto canadiense fueron otras terapias basadas en inhibidores de CDK 4/6, o un IA no esteroideo (e.g., anastrozol) (ambas en combinación con un agonista de LHRH).

La recomendación final del comité, con respecto al uso de ribociclib en la población objetivo del presente dictamen, fue la siguiente:

- El pERC recomienda condicionalmente el reembolso de ribociclib (Kisqali) en combinación con un IA no esteroideo (y un agonista de LHRH) como TE inicial en pacientes premenopáusicas, con cáncer de mama avanzado o metastásico, RH positivo, HER2 negativo, si se cumplen las siguientes condiciones:
  - Mejorar su costo-efectividad a un nivel aceptable.
  - Disminuir el impacto presupuestario previsto.

Los pacientes elegibles incluyeron mujeres premenopáusicas que no habían recibido TE previa para la enfermedad avanzada. Además, las pacientes debían tener un buen estado funcional, sin metástasis activas o incontroladas al sistema nervioso central y podían haber recibido terapia (neo) adyuvante previa y una línea de quimioterapia para la enfermedad avanzada. Las pacientes que habían recibido terapia (neo) adyuvante previa debía estar libre de enfermedad durante al menos un año a partir de la finalización de la terapia previa

con IA o podían haber recaído durante o después de la finalización de la terapia previa con tamoxifeno.

El pERC hizo esta recomendación porque estaba satisfecho de que, en comparación con un IA no esteroideo solo, existe un beneficio clínico neto de ribociclib más un IA no esteroideo basado en mejoras estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en la SLP y la SG, un perfil de toxicidad significativamente mayor pero manejable, y ningún deterioro aparente en la calidad de vida relacionada con la salud. La evidencia provino del estudio MONALEESA-7 (Tripathy et al. 2018; Im et al. 2019).

Sobre los resultados de calidad de vida de MONALEESA-7, los autores mencionan que los datos disponibles sugieren que el estado de salud global y la calidad de vida y otras escalas (funcionamiento emocional, escala analógica visual EQ-5D [VAS]) favorecieron el tratamiento con ribociclib más TE o no mostraron diferencias entre los grupos de tratamiento (funcionamiento físico, síntomas mamarios). Sin embargo, el pERC manifestó que los resultados de calidad de vida de MONALEESA-7 podían no representar con precisión la calidad de vida de los pacientes tratados con ribociclib más TE, debido a un potencial sesgo de selección y confusión asociado a una importante proporción de pacientes que se perdieron durante el seguimiento en el ensayo, y considerando la mayor frecuencia de EA que ocurren cuando se agrega ribociclib a la TE.

El pERC estuvo de acuerdo en que el uso de ribociclib más un IA no esteroideo se alineaba con los valores de los pacientes de retrasar la progresión de la enfermedad y prolongar la vida mientras se mantiene la calidad de vida, tener un perfil de efectos secundarios manejable y evitar la quimioterapia.

El pERC concluyó que, según el análisis económico del patrocinador y al precio presentado, el ribociclib más un IA no esteroideo no era costo-efectivo en comparación con un IA no esteroideo solo. Al respecto, el pERC señaló que los resultados de costo-efectividad fueron muy inciertos debido al seguimiento a corto plazo del ensayo MONALEESA-7 y, por lo tanto, dependían en gran medida de la extrapolación del beneficio clínico más allá del período de seguimiento del ensayo. Otra limitación que hizo difícil estimar de manera confiable el efecto del tratamiento incremental de ribociclib más un IA no esteroideo fue el hecho de que en MONALEESA-7 no se había alcanzado la mediana de SG para el grupo de ribociclib.

Además, el pERC señaló el gran impacto presupuestario de agregar ribociclib a los IA no esteroideos, que se ve impulsado por el alto costo del medicamento, la cantidad de pacientes potencialmente elegibles y los recursos adicionales de atención médica

necesarios para controlar los EA, por ejemplo, visitas clínicas más frecuentes, análisis de sangre, electrocardiogramas y tiempo de enfermería y farmacia.

Para ser coherente con otros inhibidores de CDK 4/6 financiados en el contexto canadiense, el pERC señaló que sería aceptable reembolsar ribociclib con cualquier IA, en lugar de limitar el reembolso a letrozol y anastrozol. Por lo tanto, al momento de implementar una recomendación de reembolso para ribociclib más un IA no esteroideo, las jurisdicciones podrían considerar extender el reembolso a ribociclib en combinación con cualquier IA. Al respecto, se recomendó que no se utilice ribociclib en combinación con tamoxifeno debido a los efectos sobre la prolongación del intervalo QT.

### Análisis crítico

Esta ETS tiene la ventaja de evaluar una pregunta clínica similar a la establecida en el presente dictamen, aunque el comparador se limitó a un IA no esteroideo (en combinación con un agonista de LHRH), a diferencia de nuestra pregunta clínica que establece como comparador la TE con un IA (esteroideo o no esteroideo) o un agente antiestrogénico (tamoxifeno). Su metodología incluyó una búsqueda sistemática de la literatura, y además la participación de actores claves para la toma de decisión en el contexto canadiense, como los expertos clínicos, los pacientes y la industria farmacéutica. Así, la recomendación de uso de ribociclib en combinación con un IA no esteroideo (y un agonista de LHRH) como TE inicial en pacientes premenopáusicas, con cáncer de mama avanzado o metastásico, RH positivo, HER2 negativo, se basó en los resultados del estudio MONALEESA-7. En la ETS, no solo se describen al detalle los resultados de MONALEESA-7 sino que se evalúa críticamente la misma. Al respecto, cabe destacar que los autores cuestionan los resultados de calidad de vida del estudio, al describir una gran pérdida de datos al momento de realizar los análisis, y la falta de consistencia con la mayor proporción de EA que ocurrieron en el grupo tratado con ribociclib. Así, mediante la evaluación realizada, el comité valoró que el uso de ribociclib agregaba un beneficio clínico en la población objetivo, en términos de mejoras significativas y relevantes en la SLP y la SG. Además, concluyó que esta intervención presentaba un perfil de toxicidad aceptable y ningún deterioro aparente en la calidad de vida. Con respecto a la decisión de esta ETS, si bien el comité aprobó el uso de ribociclib en la población de interés, esta se condiciona a un descuento en el precio del medicamento, ya que los análisis de costo-efectividad realizados para el contexto canadiense sugirieron que esta tecnología no era costo-efectiva, lo que significa que los beneficios atribuidos al medicamento no justificaban el elevado costo del mismo.



**Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) - Alemania. Ribociclib (breast cancer). IQWiG Reports - Commission No. A19-06. Version 1.0. 11 April 2019 (IQWiG 2019)**

Las ETS elaboradas por el IQWiG tienen como objetivo apoyar la toma de decisiones basada en evidencia en el sistema de salud alemán. De acuerdo con la sección 35a del Libro V del Código Social, el Comité Conjunto Federal (G-BA) encargó al IQWiG la evaluación del beneficio del medicamento ribociclib. El objetivo de esta ETS en particular fue evaluar el beneficio adicional de ribociclib en combinación con un IA o fulvestrant, en comparación con la terapia de comparación apropiada (TCA), en pacientes con CMM o localmente avanzado, RH positivo, HER2 negativo. La evaluación se basó en un expediente elaborado por la compañía farmacéutica (en lo sucesivo, la "compañía").

Dependiendo de la línea de tratamiento y del estado menopáusico de las pacientes, el G-BA distinguió entre 4 situaciones de tratamiento diferentes y especificó diferentes TCA para cada una de ellas. A continuación, se describe la evaluación de la pregunta de investigación A2 que corresponde el uso de ribociclib en combinación con fulvestrant o un IA (en combinación con supresión ovárica) en mujeres premenopáusicas con CMM o localmente avanzado, RH positivo, HER2 negativo, como TE inicial (tratamiento de primera línea para la etapa avanzada o metastásica de la enfermedad). La TCA para esta pregunta de investigación fue tamoxifeno (en combinación con supresión ovárica).

La compañía evaluó el beneficio añadido de ribociclib para las mujeres premenopáusicas; basándose en el estudio MONALEESA-7. Este estudio evaluó la eficacia y seguridad de ribociclib en combinación con un IA (letrozol o anastrozol) o tamoxifeno (la combinación de ribociclib con tamoxifeno no está aprobada en Europa), en comparación con un IA o tamoxifeno solos. Considerando que el TCA para la pregunta de investigación A2 fue el tamoxifeno, la comparación relevante para la obtención del beneficio agregado requería la combinación de ribociclib + IA como intervención y tamoxifeno como terapia de comparación; sin embargo, el IQWiG manifestó que MONALEESA-7 no estuvo diseñado para comparar aleatoriamente estos grupos. Adicionalmente, se menciona que MONALEESA-7 no permitió la operacionalización de una subpoblación que cumplía con la aprobación en el lado de la intervención (ribociclib + IA). En consecuencia, el IQWiG valoró que la evidencia de MONALEESA-7 no era relevante para la derivación de un beneficio adicional en la pregunta de investigación A2.

De este modo, la conclusión para la pregunta de investigación A2 fue la siguiente:

- Ribociclib en combinación con IA: beneficio adicional NO demostrado

### Análisis crítico

Esta ETS elaborada por el IQWiG de Alemania responde parcialmente nuestra pregunta PICO, ya que se limita a evaluar el uso de ribociclib más un IA (en combinación con supresión ovárica) en comparación con tamoxifeno (en combinación con supresión ovárica), pero no frente a otros comparadores incluidos en el presente dictamen, como los IA. Para esta comparación específica de ribociclib más un IA versus tamoxifeno en la población de interés, el IQWiG manifiesta que no existe evidencia de ECA que demuestre la superioridad de ribociclib más un IA en comparación con tamoxifeno. Esto debido a que el estudio MONALEESA-7 no se diseñó para comparar estos grupos. De este modo, esta institución concluyó que el beneficio adicional de ribociclib más un IA en comparación con tamoxifeno en la población de interés no estaba demostrado. Para efectos de esta evaluación, este ETS indica que no hay evidencia para demostrar un beneficio con ribociclib más un IA en comparación con el tamoxifeno en la población de interés en este dictamen.

### Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) - Argentina. Palbociclib y ribociclib en cáncer de mama avanzado o metastásico RH positivo HER2 negativo. Informe de evaluación de tecnologías sanitarias N° 5 (CONETEC 2019)

La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria de Argentina sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias. En sus evaluaciones y recomendaciones, la CONETEC tiene en cuenta criterios de calidad, seguridad, efectividad, eficiencia y equidad, bajo dimensiones éticas, médicas, económicas y sociales.

El objetivo de esta ETS fue evaluar la eficacia, seguridad e impacto presupuestario de palbociclib y ribociclib para el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico de receptores hormonales positivos y HER2 negativo. A continuación, se describen los resultados para la pregunta clínica: ¿Cuál es la efectividad y seguridad de ribociclib con tamoxifeno o un IA (anastrozol, letrozol) (más goserelina), en comparación con tamoxifeno o un IA (anastrozol, letrozol) (más goserelina), en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico, RH positivo, HER2 negativo, y que no recibieron terapia previa (primera línea) para enfermedad metastásica?

La evidencia para responder a esta pregunta clínica provino del estudio MONALEESA-7 (Tripathy et al. 2018; Im et al. 2019). La calidad general de la evidencia fue considerada alta para todos los desenlaces. Con respecto a la magnitud del beneficio, se valoró que hubo un beneficio “mayor” para los desenlaces SG y SLP y un beneficio “menor” para los síntomas, efectos adversos o complicaciones tardías serias/severas y calidad de vida. De este modo, la CONETEC concluyó que el ribociclib asociado con tamoxifeno u un IA (más



goserelina) mejoraba la SG y la SLP; con un aumento de los EA serios, respecto a tamoxifeno o un IA (más goserelina).

Con respecto al impacto presupuestario, se concluyó que la utilización de este inhibidor de CDK 4/6 en la primera línea de tratamiento del cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo, supondría un impacto presupuestario de más de 25 millones de dólares en el primer año, pudiéndose triplicar para el tercer año.

Teniendo en cuenta lo antes mencionado, la CONETEC elaboró la siguiente recomendación:

- Si bien existe evidencia de alta calidad que muestra que la magnitud del beneficio clínico sería importante para la SG en mujeres premenopáusicas sin tratamiento previo; el impacto en la equidad y en la salud pública de la incorporación de la tecnología serían probablemente negativos; y el impacto en el aspecto económico sería no favorable y de importante magnitud, poniendo en riesgo la sustentabilidad del resto de las prestaciones del sistema de salud. En consecuencia, no se recomienda la incorporación de esta tecnología a la cobertura obligatoria del país.

Asimismo, la CONETEC señaló que, en caso se realizara una reducción en el precio de la tecnología que permitiera garantizar la sustentabilidad del resto de las prestaciones para los beneficiarios del sistema de salud argentino; se podría considerar la cobertura de ribociclib en los grupos de pacientes donde se observó una mejora en la SG.

### Análisis crítico

De relevancia, esta ETS evalúa una intervención más amplia a la de interés para el presente dictamen, es decir, ribociclib con tamoxifeno o un IA (en combinación con un agonista de LHRH). Por el contrario, nuestra PICO establece como intervención el uso de ribociclib con un IA (en combinación con un agonista de LHRH); no incluye tamoxifeno como parte de la intervención ya que esta combinación no está autorizada en el contexto nacional. Esto es importante, ya que la conclusión de esta ETS se basa en esta intervención más amplia, y no en la comparación específica de ribociclib más un IA versus tamoxifeno o un IA, que es de interés para fines del presente dictamen.

A efectos del presente dictamen, esta ETS indica que la principal evidencia que responde a la pregunta PICO establecida proviene del estudio MONALEESA-7. Con respecto a las conclusiones sobre el beneficio obtenido con ribociclib más un IA, intervención de interés en este dictamen, no está claro si este beneficio sería similar al valorado con la intervención más amplia de ribociclib más un IA o tamoxifeno, evaluada en esta ETS argentina. Otro aspecto de relevancia es que esta ETS describe los factores que llevaron a la no

recomendación de uso de ribociclib, destacándose el alto costo del medicamento que llevaría a un costo de oportunidad desfavorable en el contexto de salud argentino.

### iii. Ensayos clínicos controlados aleatorizados

#### ECA de fase 3 MONALEESA-7. ClinicalTrials.gov, NCT02278120

El objetivo de MONALEESA-7 fue evaluar la eficacia y seguridad de ribociclib en combinación con TE (tamoxifeno o un IA no esteroideo) más supresión ovárica con goserelina en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama avanzado, RH positivo y HER2 negativo. Este ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, reclutó pacientes de 188 centros en 30 países.

Las mujeres elegibles tenían entre 18 y 59 años, eran premenopáusicas en el momento del ingreso al estudio y tenían cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo confirmado histológicamente o citológicamente según la biopsia analizada más recientemente; enfermedad locorregionalmente recurrente o metastásica no susceptible de tratamiento curativo (p. ej., no apta para cirugía curativa o radioterapia), un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group de 0 o 1; y enfermedad medible (al menos una lesión medible según los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos [RECIST] versión 1.1) o al menos una lesión ósea predominantemente lítica.

Los pacientes que habían recibido un tratamiento previo con un inhibidor de CDK 4/6 no fueron elegibles. Se incluyeron pacientes que recibieron TE en los entornos adyuvante o neoadyuvante. No se permitió la TE previa en el entorno avanzado (excepto para  $\leq 14$  días de tamoxifeno o un IA no esteroideo [letrozol o anastrozol] con o sin goserelina, o  $\leq 28$  días de goserelina para el cáncer de mama avanzado antes de la aleatorización; estas pacientes continuaron el tratamiento con el mismo agente hormonal más goserelina durante el estudio).

Los pacientes que recibieron hasta una línea previa de quimioterapia para la enfermedad avanzada también fueron elegibles. Los pacientes fueron excluidos si tenían cáncer de mama inflamatorio; metástasis del sistema nervioso central; enfermedad visceral sintomática; o una enfermedad cardíaca no controlada clínicamente significativa o una anomalía de la repolarización cardíaca. Se requirió una función adecuada de la médula ósea y los órganos según las definiciones del protocolo.



Los pacientes fueron asignados al azar (1: 1) a los grupos de ribociclib oral o placebo mediante asignación al azar en bloques permutados a través de tecnología de respuesta interactiva. La asignación al azar se estratificó por la presencia de metástasis hepáticas o pulmonares (sí o no), quimioterapia previa para la enfermedad avanzada (sí o no) y combinación endocrina (tamoxifeno o IA no esteroideo). Todos los pacientes y los investigadores que administraban el tratamiento, evaluaban los resultados y analizaban los datos estaban enmascarados para la asignación del tratamiento. El enmascaramiento de la asignación de grupo se aseguró con el uso de un placebo correspondiente con empaque, etiquetado, programa de administración y apariencia idénticos.

La dosificación de todos los fármacos del estudio se inició el día 1 de los ciclos de tratamiento de 28 días. Se administró tamoxifeno oral (20 mg) o un AI no esteroideo (letrozol 2.5 mg o anastrozol 1 mg) una vez al día de forma continua; la elección la combinación de TE dependía de la terapia adyuvante o neoadyuvante previa del paciente, o de la preferencia del investigador o del paciente. Ambos grupos de tratamiento recibieron goserelina (3.6 mg), administrada por vía subcutánea el día 1 de cada ciclo. Se administró ribociclib oral (600 mg/día) en un régimen de 3 semanas con 1 semana de descanso. Se administró el mismo placebo (una mezcla de celulosa microcristalina, almidón y estearato de magnesio) en el mismo régimen. No se permitieron reducciones de dosis de tamoxifeno, IA no esteroideo o goserelina, pero sí de ribociclib. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, muerte o interrupción por cualquier otro motivo.

El desenlace principal fue la SLP evaluada por el investigador, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera progresión documentada de la enfermedad según RECIST versión 1.1 o la muerte por cualquier causa. La evaluación de la SLP se realizó a través de una revisión central independiente enmascarada. Los desenlaces secundarios incluyeron la SG; la calidad de vida; y los EA. La calidad de vida se evaluó mediante dos desenlaces: *i*) el tiempo hasta la muerte o el deterioro del 10% en la puntuación de la escala de estado de salud global del cuestionario de calidad de vida del European Organisation for Research and Treatment of Cancer's core quality-of-life questionnaire (EORTC QLQ-C30); y *ii*) el cambio en la puntuación de la escala de estado de salud global del cuestionario QLQ-C30 con respecto al valor inicial.

Todos los análisis de eficacia se realizaron en el conjunto de análisis completo, que incluía a todos los pacientes asignados al azar, según el principio de intención de tratar. Para el cálculo del tamaño de la muestra, se estimó que 329 eventos de progresión de la enfermedad o muerte proporcionarían un poder estadístico del 95 % para que el estudio detecte un HR de 0.67 a un nivel de significancia unilateral del 2.5 %. Así, se calculó un

tamaño de muestra de 660 pacientes. Los análisis de seguridad se realizaron en los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio.

Con respecto al análisis de SG, se determinó que se necesitarían 252 muertes para que el ensayo tuviera un poder estadístico del 80 % para rechazar la hipótesis nula de que no hay diferencia en la SG entre el grupo de ribociclib y el grupo de placebo, a un nivel de significancia general unilateral del 2.5 %. En cuanto a los análisis de SG, el primer análisis interino se planificó en el momento del análisis principal para la SLP (siempre que hubiera una diferencia entre los grupos en la SLP), el segundo análisis interino después de aproximadamente 189 muertes (75 % del total de 252 muertes) y el análisis final después de aproximadamente 252 muertes. El criterio de límite de detención de Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) preespecificado para el primer análisis interino fue un valor de p umbral de 0.00016 y para el segundo análisis interino fue un valor de p umbral de 0.01018.

## Resultados

**Tripathy et al., 2018. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial** (Tripathy et al. 2018)

Desde el 17 de diciembre de 2014 hasta el 1 de agosto de 2016, se asignaron al azar 672 pacientes: 335 al grupo de ribociclib y 337 al grupo de placebo. Las características basales estaban bien equilibradas entre los dos grupos. Doscientos sesenta y ocho (40 %) de 672 pacientes recibieron TE previa en el entorno neoadyuvante o adyuvante, de los cuales 205 (76 %) tuvieron progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses, 60 (22 %) tuvieron progresión de la enfermedad después de 12 meses desde el final del tratamiento y 3 (2 %) no tuvieron información sobre la progresión. La enfermedad visceral estuvo presente en 381 (57 %) de 672 pacientes, y 159 (24 %) pacientes tenían enfermedad sólo ósea. Todos, con excepción de dos pacientes (uno en cada brazo), tuvieron enfermedad metastásica. La mayoría de las pacientes (74 %) tenía un estado funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0. Solo 94 (14 %) pacientes habían recibido quimioterapia en el entorno avanzado.

Cincuenta y tres pacientes discontinuaron el tratamiento asignado por motivos distintos a la progresión de la enfermedad o los EA (24 en el grupo de ribociclib y 29 en el grupo placebo). Los motivos fueron: decisión del paciente (14 en el grupo de ribociclib y 8 en el grupo placebo), decisión del clínico (8 en el grupo de ribociclib y 19 en el grupo placebo), pérdida del seguimiento (2 en el grupo de ribociclib), desviación del protocolo (2 en el grupo placebo).

En la fecha de corte (20 de agosto de 2017), 174 (52 %) de 335 pacientes en el grupo de ribociclib y 121 (36 %) de 337 en el grupo de placebo todavía estaban recibiendo el tratamiento del estudio. La mediana de seguimiento desde la asignación al azar hasta el punto de corte de los datos fue de 19.2 meses (intervalo intercuartil [IQR] 16.2–23.2); y habían ocurrido 318 eventos de progresión de la enfermedad o muerte: 131 en el grupo de ribociclib y 187 en el grupo de placebo.

### Sobrevida global

Los resultados de SG no estaban maduros en el momento de este análisis, con 89 muertes registradas (aproximadamente el 35 % del total de 252 muertes requeridas para el análisis final) en total al corte de los datos (43 [13 %] en el grupo de ribociclib y 46 [14 %] en el grupo de placebo). El estudio permaneció enmascarado para un mayor seguimiento de la SG.

### Sobrevida libre de progresión

La mediana de SLP fue de 23.8 meses (IC 95%: 19.2 – no alcanzado) en el grupo de ribociclib versus 13.0 meses (11.0–16.4) en el grupo de placebo (HR 0.55, IC 95% 0.44–0.69;  $p < 0.0001$ ). La mediana de SLP en el subgrupo de pacientes que recibieron tamoxifeno como TE de combinación ( $n = 177$ ) fue de 22.1 meses (IC 95%: 16.6–24.7) en el grupo de ribociclib y 11.0 meses (9.1–16.4) en el grupo de placebo (HR 0.59, IC 95% 0.39–0.88). Para los pacientes que recibieron un IA no esteroideo como TE de combinación ( $n = 495$ ), la mediana de SLP fue de 27.5 meses (IC 95%: 19.1 - no alcanzado) en el grupo de ribociclib y 13.8 meses (12.6–17.4) en el grupo de placebo (HR 0.57, IC 95% 0.44–0.74).

### Calidad de vida

No se alcanzó la mediana del tiempo hasta la muerte o el deterioro del 10 % en la puntuación de la escala de estado de salud global del cuestionario QLQ-C30 (IC 95%: 22.2 meses, no alcanzado) en el grupo de ribociclib en comparación con 21.2 meses (IC 95% 15.4–23.0 meses) en el grupo de placebo (HR 0.70, IC 95% 0.53–0.92;  $p = 0.004$ ).

### Eventos adversos

Se produjeron EA de grado 3 en 210 (63 %) de 335 pacientes en el grupo de ribociclib y 88 (26 %) de 337 en el grupo de placebo. Además, se produjeron EA de grado 4 en 47 (14 %) de 335 pacientes en el grupo de ribociclib y 12 (4 %) de 337 en el grupo de placebo. Los EA de grado 3 o 4 más comunes ( $\geq 5$  % de los pacientes en cualquier grupo; tabla 3) fueron neutropenia (203 [61 %] de 335 pacientes en el grupo de ribociclib y 12 [4 %] de 337 en el grupo de placebo), leucopenia (48 [14 %] y cuatro [1%]) y aumento de la alanina aminotransferasa (18 [5 %] y cinco [1 %]). Se produjo neutropenia febril en siete (2 %) de 335 pacientes en el grupo de ribociclib y dos (1 %) de 337 en el grupo de placebo.

Se notificaron infecciones de cualquier grado en 156 (47 %) de 335 pacientes en el grupo de ribociclib y 124 (37 %) de 337 pacientes en el grupo de placebo; las más comunes fueron las infecciones del tracto respiratorio superior (11 % y 9 %, respectivamente) y las infecciones del tracto urinario (9 % y 8 %), que fueron predominantemente de grado 1 o 2. Se notificaron infecciones de grado 3 en 13 (4 %) de 335 pacientes en el grupo de ribociclib y cuatro (1 %) de 337 en el grupo de placebo. No hubo infecciones de grado 4.

Según las evaluaciones electrocardiográficas, se produjo un intervalo QT corregido según la fórmula de Friderica (QTcF) post-basal de más de 480 ms en 23 (7 %) de 335 pacientes en el grupo de ribociclib y cuatro (1 %) de 337 en el grupo de placebo; entre estos pacientes, cinco (1 %) y uno (<1 %), respectivamente, experimentaron un intervalo QTcF post-basal de más de 500 ms. Se produjo un aumento de más de 60 ms desde el inicio en el intervalo QTcF en 32 (10 %) de 335 pacientes en el grupo de ribociclib y seis (2 %) de 337 en el grupo de placebo. En el grupo de ribociclib, se observó un aumento de más de 60 ms desde el inicio en el intervalo QTcF en 14 (16 %) de 87 pacientes que recibieron tamoxifeno y en 18 (7 %) de 245 que recibieron un IA no esteroideo. En el grupo de placebo, se produjo un aumento de más de 60 ms desde el valor inicial en seis (7 %) de 90 pacientes que recibieron tamoxifeno y en ningún paciente que recibió un IA no esteroideo. Se produjeron interrupciones o reducciones de la dosis debido a un evento adverso de prolongación del intervalo QTcF en 13 (4 %) de 335 pacientes en el grupo de ribociclib y tres (1 %) de 337 pacientes en el grupo de placebo. Ninguno de los pacientes con un evento de prolongación del QTcF presentó síntomas clínicos o arritmias.

La discontinuación del tratamiento debido a EA se observó en 12 (4 %) y diez (3 %) pacientes, respectivamente. Se produjeron interrupciones de la dosis de ribociclib o placebo en 255 (77 %) de 333 pacientes que recibieron ribociclib y 126 (38 %) de 335 que recibieron placebo. Se produjeron reducciones de la dosis de ribociclib o placebo en 117 (35 %) pacientes que recibieron ribociclib y 21 (6 %) que recibieron placebo, más comúnmente por EA (en 104 [31 %] y 17 [5 %] pacientes, respectivamente). Se produjeron EA serios en 60 (18 %) de 335 pacientes en el grupo de ribociclib y 39 (12 %) de 337 en el grupo de placebo. No se produjeron muertes relacionadas con el tratamiento.

### **Im et al., 2019. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer (Im et al. 2019)**

En la fecha de corte para este análisis de SG (segundo análisis interino pre-especificado), 173 pacientes todavía estaban recibiendo el tratamiento de estudio: 116 de 335 pacientes (34.6 %) en el grupo de ribociclib y 57 de 337 (16.9 %) en el grupo de placebo. La mediana de duración del seguimiento fue de 34.6 meses (mínimo, 28.0 meses). Los pacientes y los

médicos no estaban al tanto de las asignaciones de grupo después del análisis final de SLP.

### Sobrevida global

Este análisis intermedio preespecificado de la SG se realizó después de que se produjeran 192 muertes (83 de 335 pacientes [24.8 %] en el grupo de ribociclib y 109 de 337 [32.3 %] en el grupo de placebo). La SG fue significativamente mayor en el grupo de ribociclib que en el grupo de placebo, con un riesgo de muerte un 29 % menor (HR de muerte, 0.71; IC 95%, 0.54 a 0.95). El valor de p fue 0.00973, que cruzó el límite de parada preespecificado ( $p = 0.01018$ ) para afirmar una eficacia superior de ribociclib. La mediana de SG no se pudo estimar en el grupo de ribociclib y fue de 40.9 meses en el grupo de placebo (IC 95%, 37.8 - no se pudo estimar).

Se realizaron análisis preespecificados de SG en subgrupos definidos según la TE recibida. Entre los 495 pacientes que recibieron un IA, murieron 61 de 248 pacientes (24.6 %) en el grupo de ribociclib y 80 de 247 (32.4 %) en el grupo de placebo. El HR de muerte fue de 0.70 (IC 95%, 0.50 a 0.98). Entre los 177 pacientes que recibieron tamoxifeno, 22 de 87 pacientes (25.3 %) en el grupo de ribociclib y 29 de 90 (32.2 %) en el grupo de placebo murieron. El HR de muerte fue de 0.79 (IC 95%, 0.45 a 1.38).

### Eventos adversos

Se menciona que los EA en los dos grupos se mantuvieron consistentes con los del análisis primario. Específicamente, se describe que los EA de grado 3 o 4 de especial interés fueron la neutropenia (en el 63.5 % de los pacientes en el grupo de ribociclib y el 4.5 % en el grupo de placebo), los efectos tóxicos hepatobiliares (en el 11 % y el 6.8 %, respectivamente) y el intervalo QT prolongado (en 1.8 % y 1.2 %, respectivamente). No se brinda información sobre la tasa de EA de grado 3 o 4, o la tasa de EA serios. En la página web ClinicalTrial.gov no se reporta información con mayor seguimiento que el reportado en el análisis principal de SLP.

**Harbeck et al., 2020. Health-related quality of life in premenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib plus endocrine therapy: results from a phase III randomized clinical trial (MONALEESA-7) (Harbeck et al. 2020)**

Los siguientes datos de calidad de vida se analizaron en la fecha de corte para el segundo análisis interino de SG.



## Calidad de vida

### ***Tiempo hasta la muerte o el deterioro del 10% en la puntuación de la escala de estado de salud global del cuestionario QLQ-C30***

La calidad de vida se evaluó al inicio del estudio y durante todo el tratamiento. El QLQ-C30 se completó al inicio del estudio y en al menos un punto de tiempo después del inicio en el 90 % y el 83 % de los pacientes en los brazos de ribociclib y placebo, respectivamente. El tiempo hasta la muerte o el deterioro del 10 % en la puntuación de la escala de estado de salud global del cuestionario QLQ-C30 se retrasó significativamente con ribociclib frente a placebo [mediana, 35.8 frente a 23.3 meses, respectivamente; HR, 0.67 (IC 95%, 0.52-0.86)].



### ***Cambio en la puntuación de la escala de estado de salud global del cuestionario QLQ-C30 con respecto al valor inicial***

Después de 25 ciclos, los cambios en la puntuación media desde el inicio en el grupo de ribociclib (n = 164 evaluables) y el grupo de placebo (n = 92 evaluables) fueron de +3.9 y +2.2 puntos, respectivamente. De acuerdo a las gráficas del Material Suplementario, se observa que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento en cada punto en el tiempo (intervalos de confianza superpuestos). En cuanto a la población analizada, se describe que esta correspondió a los pacientes que continuaron utilizando el tratamiento asignado, y que la principal causa de discontinuación del tratamiento fue la progresión de la enfermedad (51.6 % y 68.2 % en los brazos de ribociclib y placebo, respectivamente); no se describen las demás causas de discontinuación del tratamiento.



## Análisis crítico

Los resultados del estudio MONALEESA-7 aportan evidencia de relevancia que concierne a la pregunta PICO establecida en el presente dictamen. Específicamente, este estudio evalúa la eficacia y seguridad de ribociclib en combinación con TE (tamoxifeno o un IA no esteroideo) más supresión ovárica con goserelina en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama avanzado, RH positivo y HER2 negativo. Alrededor del 100 % de las pacientes tenía enfermedad metastásica, y el 86 % de ellas no había recibido terapia sistémica previa para la enfermedad metastásica. Se excluyeron las pacientes con crisis visceral. El comparador del estudio fue la TE (tamoxifeno o un IA) más supresión ovárica con goserelina. Para fines de la presente evaluación, los resultados de relevancia son los reportados para el subgrupo de pacientes que recibieron un IA no esteroideo como TE de combinación más la supresión ovárica, ya que el uso de ribociclib en combinación con tamoxifeno no se encuentra autorizado en el contexto peruano. Para este subgrupo específico, el comparador del estudio fue un IA no esteroideo más la supresión ovárica. Es





importante recalcar que el tamaño de muestra no consideró este análisis por subgrupo, con lo que se reduce la fiabilidad de las estimaciones reportadas; es decir, los resultados de este análisis podrían estar sobreestimando o subestimando los efectos del tratamiento.

La principal limitación metodológica del estudio fue el hecho de basar sus resultados de eficacia en el análisis de la SLP, que no es una medida directa de beneficio clínico, y en el análisis de datos preliminares de SG. En cuanto a los resultados de SLP, es importante señalar que para poder realizar una interpretación adecuada de estos resultados es necesario conocer la capacidad predictiva de la SLP en la SG. Así, los resultados de un estudio de validación en pacientes con CMM, RH positivo, HER2 negativo tratados con terapias endocrinas solas o en combinación con otros tratamientos dirigidos (Lux et al. 2019) sugieren que es posible predecir un efecto estadísticamente significativo sobre la SG siempre que se demuestre que el valor del límite superior del IC 95% del HR de la SLP es menor a 0.60. Para el caso específico de MONALEESA-7, este valor no se alcanzó en la población total ni en el subgrupo que recibió un IA no esteroideo como TE de combinación. Lo anterior reafirma la necesidad de obtener los resultados del análisis final de SG de MONALEESA-7.

Con respecto a los resultados de SG, cabe mencionar que los datos de SG disponibles a la fecha corresponden a los resultados del segundo análisis interino de SG, realizado con el 75 % del total de eventos requeridos para el análisis final de SG. Al respecto, cabe resaltar que existe evidencia que sugiere que los análisis preliminares sobreestiman el efecto del tratamiento de los fármacos bajo evaluación. En consecuencia, se requiere un mayor seguimiento con el fin de alcanzar el número de eventos requeridos para el análisis final de SG y poder realizar conclusiones definitivas sobre los efectos de ribociclib en la SG.

En cuanto a los resultados de calidad de vida, cabe mencionar que el análisis en el mes 25 se realizó en tan solo 256 pacientes (38 % de la población aleatorizada) y que, además, hubo diferencias en la proporción de pacientes analizados en cada grupo (164 en el grupo de ribociclib y 92 en el grupo de placebo). Esto aumenta el riesgo de sesgos asociados a la pérdida de información (sesgo de deserción) que también conllevan a la introducción de confusión. En consecuencia, existe incertidumbre sobre la certeza de los resultados de calidad de vida de MONALEESA-7 ya que los resultados podrían estar influenciados por una importante pérdida de la información.

## V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de ribociclib en combinación con un IA y un agonista de LHRH en pacientes premenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, sin crisis visceral, y sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica (primera línea de tratamiento para la enfermedad metastásica). El comparador de interés fue la TE con tamoxifeno o un IA (anastrozol, exemestano) más la supresión ovárica. Los desenlaces de interés fueron la SG, la SLP, los EA y la calidad de vida. Como parte del proceso de evaluación, se realizó una búsqueda sistemática de evidencia científica que respondiera a la pregunta PICO de interés. También se revisaron GPC y ETS que brindaran información relevante con respecto a la pregunta PICO.

La búsqueda de literatura permitió identificar tres GPC elaboradas por la ESMO (Cardoso et al. 2020), la NCCN (NCCN 2021) y la ASCO (Burstein et al. 2021); tres ETS realizadas por la CADTH de Canadá (CADTH 2020), el IQWiG de Alemania (IQWiG 2019) y la CONETEC de Argentina (CONETEC 2019); y tres publicaciones del estudio MONALEESA-7 (Tripathy et al. 2018; Im et al. 2019; Harbeck et al. 2020).

Sobre las recomendaciones de las GPC identificadas, las tres guías recomiendan fuertemente el uso de un inhibidor de CDK 4/6, como ribociclib, combinado con un IA más supresión ovárica con un agonista de LHRH, en pacientes premenopáusicas, con CMM, RH positivo, HER2 negativo, como primera línea de tratamiento para la enfermedad metastásica. Además, con una menor fuerza de recomendación y/o grado de consenso, la ESMO y la NCCN también recomiendan el uso de la TE (IA o tamoxifeno) más la supresión ovárica en la población objetivo del presente dictamen. La evidencia citada para respaldar la recomendación de uso de ribociclib se basa en los resultados del estudio MONALEESA-7 que, según lo descrito por los autores de ambas guías, mostraron un mayor beneficio que daño en el grupo de pacientes que recibió ribociclib en comparación al grupo que recibió placebo. Sin embargo, ninguna de las guías realizó una valoración crítica explícita con respecto a los análisis de eficacia (SLP y SG) en MONALEESA-7.

En cuanto a las recomendaciones de las ETS internacionales, el IQWiG y la CONETEC realizaron recomendaciones desfavorables para ribociclib; mientras que la CADTH elaboró una recomendación a favor del uso de ribociclib, pero condicionada a un descuento en el precio del medicamento. Sobre las preguntas clínicas evaluadas por cada organización, las tres evaluaron la misma población que la establecida en el presente dictamen. Sobre la evidencia que apoyó las recomendaciones de las ETS, las tres organizaciones revisaron los resultados del estudio MONALEESA-7. Al respecto, el IQWiG manifestó que los

resultados de este estudio no aportaban evidencia que ayudara a responder su pregunta clínica, pues el diseño del estudio no había considerado un proceso de aleatorización para comparar ribociclib más un IA versus tamoxifeno. De este modo, el IQWiG concluyó que no se podía demostrar un beneficio adicional con ribociclib. Por su parte, la CONETEC concluyó que había un beneficio clínico con ribociclib pero que su alto costo, sumado al significativo impacto presupuestario de implementar su uso en el sistema sanitario argentino, inclinaban la balanza hacia su no recomendación. De manera similar, la CADTH concluyó que había un beneficio clínico con ribociclib pero que este no era costo-efectivo en el sistema sanitario canadiense. De este modo, la CADTH realizó una recomendación condicionada a un descuento sobre el precio del medicamento.

De relevancia a los efectos de este dictamen, estas tres ETS priorizaron diferentes aspectos para llegar a una conclusión o recomendación sobre el financiamiento del ribociclib en los sistemas de salud correspondientes. Mientras que el IQWiG basó su conclusión en la ausencia de evidencia para responder a su pregunta clínica, la CONECTEC y la CADTH basaron sus recomendaciones en la valoración económica del medicamento. Estos aspectos también son valorados por el IETSI al momento de aprobar o desaprobado el uso de un medicamento en la institución. Sin embargo, considerando que las ETS dependen del contexto en donde se realizan, solo la CADTH realizó una recomendación a favor del uso de ribociclib, la cual estuvo condicionada a un descuento sobre el precio del medicamento. Esto se debe a que en el contexto canadiense existen regulaciones establecidas para controlar los costos de los medicamentos reembolsados por el sistema de salud. Este no es el caso de EsSalud. Por tanto, no es posible extrapolar esta recomendación al contexto de EsSalud por tratarse de contextos económicos, sanitarios y regulatorios diferentes.

El estudio MONALEESA-7 es un ECA de fase 3, doble ciego y controlado con placebo, que evaluó la eficacia y seguridad de ribociclib, en combinación con TE (tamoxifeno o un IA no esteroideo) más supresión ovárica con goserelina, en mujeres premenopáusicas con CCM, RH positivo y HER2 negativo, sin crisis visceral (n = 672). El 86 % de las pacientes no había recibido terapia sistémica previa para la enfermedad metastásica (14 % de ellas había recibido quimioterapia en el entorno avanzado). Para fines del presente dictamen, se revisaron los resultados reportados para el subgrupo de pacientes que recibió un IA no esteroideo como TE de combinación (n = 495). Esto debido a que el uso de tamoxifeno como TE de combinación para ribociclib no está autorizado en el contexto nacional. Aunque los resultados de MONALEESA-7 sugieren una mayor SG y SLP con ribociclib, respecto al placebo, en la población objetivo del presente dictamen; el uso de ribociclib también se asoció con una mayor tasa de EA serios y severos, y una calidad de vida similar en relación con el placebo. Sin embargo, antes de estimar la relación riesgo-beneficio asociada con



uso de ribociclib, es menester evaluar la calidad de la evidencia y la certeza de los resultados reportados.

Así, sobre la calidad de la evidencia de MONALEESA-7, es importante mencionar que este presentó varias limitaciones metodológicas que amenazan la validez de los resultados reportados. En primer lugar, debe mencionarse que los resultados de eficacia se basaron en análisis de desenlaces basados en imágenes radiográficas, como la SLP (que no es una medida directa de beneficio clínico), y en un análisis interino con datos prematuros de SG. Para el caso específico de pacientes con CMM, RH positivo y HER2 negativo tratados con terapias endocrinas solas o en combinación con otros tratamientos dirigidos, los resultados de un estudio de validación que utilizó datos de múltiples ECA ( $n = 16$  ECA) indican que se requiere un límite superior del IC 95% del HR de SLP menor de 0.60 para predecir un efecto estadísticamente significativo en la SG de los pacientes (Lux et al. 2019). Al respecto, es de notar que los resultados de SLP de MONALEESA-7 no alcanzaron este valor de STE (*surrogate threshold effect*)<sup>5</sup> ni en la población total del estudio ni en el subgrupo que recibió un IA no esteroideo como TE de combinación.

En cuanto al análisis interino de SG, es importante mencionar que este se realizó con el 75 % de los eventos requeridos para el análisis final. Además, la mediana de SG del grupo tratado con ribociclib no se había alcanzado. Si bien el análisis interino consideró los ajustes estadísticos preespecificados, esto no es suficiente para evitar la sobreestimación que resulta del error aleatorio en los ensayos terminados tempranamente o truncados (Bassler et al. 2011; Bassler et al. 2010; Pocock and White 1999). Con ello, se tiene que el estudio MONALEESA-7 tiene una limitación importante al basar sus conclusiones en un análisis estadístico con datos inmaduros lo que puede haber llevado a que la diferencia estadística en la SG entre ribociclib y el placebo sea un hallazgo espurio producto de la sobreestimación asociada con los análisis interinos, más aún en vista de un efecto del tratamiento con valores del IC 95% cercanos a 1 (valor de la no diferencia estadística). Por tanto, se requiere los resultados finales de SG de MONALEESA-7 para descartar que la diferencia observada en la SG entre ambos grupos no sea producto de una sobreestimación asociada al análisis estadístico con datos inmaduros.

Otra importante limitación metodológica concierne a los análisis de calidad de vida del estudio. En este aspecto debe mencionarse que, si bien los resultados de MONALEESA-7 sugieren ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la calidad de vida entre los pacientes tratados con ribociclib y los pacientes tratados con placebo, los análisis de calidad de vida en el mes 25 (que sugieren una diferencia numérica pero no

<sup>5</sup> El STE es el efecto mínimo del tratamiento sobre el desenlace subrogado necesario para predecir un efecto de tratamiento distinto de cero en un desenlace clínico en un futuro ECA (Buyse et al. 2016).



estadísticamente significativa a favor de ribociclib: +3.9 para ribociclib y +2.2 para placebo) se realizaron con tan solo el 38 % de la población total del estudio, lo que indica una gran pérdida de información en el momento de la realización del análisis. Esto implica un aumento en el riesgo de sesgos asociados a la pérdida del balance de las características de los pacientes entre los grupos de estudio y, en consecuencia, la introducción de factores de confusión que podrían estar sesgando los resultados de calidad de vida. Así, aunque los resultados de calidad de vida de MONALEESA-7 indican ausencia de diferencias significativas entre ribociclib y el placebo, la certeza de la estimación se reduce ante los sesgos asociados a la pérdida de información.

Sobre la seguridad de ribociclib, en MONALEESA-7 se observaron tasas más altas de EA serios y severos con el uso de ribociclib, en comparación con el placebo; sin embargo, en algunas de las ETS descritas anteriormente, como la ETS de la CADTH, se consideró que el perfil de seguridad de ribociclib era manejable. Un aspecto importante a mencionar es que, en MONALEESA-7, ribociclib se asoció con una mayor tasa de EA de prolongación del intervalo QT, comparado con el placebo (7 % versus 1 %, respectivamente), independientemente de la TE de combinación utilizada. Consistentemente, se evidenció una mayor tasa de interrupciones o reducciones de dosis de ribociclib debido a un EA de prolongación del intervalo QT con ribociclib que con el placebo (4 % versus 1 %, respectivamente). Esto es preocupante porque en un ensayo clínico previo con ribociclib (MONALEESA-2) se había reportado una muerte súbita en una paciente con hipokalemia de grado 3 y prolongación del intervalo QT de grado 2 que estaba siendo tratada con ribociclib más un IA no esteroideo (U.S. Food and Drug Administration 2021). En MONALEESA-7, los eventos de prolongación del QT fueron mayores en el subgrupo de pacientes que recibieron tamoxifeno como TE de combinación, comparado con el subgrupo de pacientes que recibieron un IA no esteroideo como TE de combinación. Esto llevó a que la aprobación del uso de ribociclib en mujeres premenopáusicas, otorgada por diferentes agencias reguladoras de medicamentos, como la FDA, la EMA y la DIGEMID, se limitara a la combinación de ribociclib más un IA no esteroideo, siempre que se tengan en cuenta las precauciones indicadas en las etiquetas del medicamento (U.S. Food and Drug Administration 2021; European Medicines Agency 2021; DIGEMID - MINSALUD 2021). Sin embargo, esto no elimina el hecho de que ribociclib en combinación con IA también se asocia con eventos de prolongación del intervalo QT, que podrían complicarse y llevar a muerte súbita. Incluso, en las etiquetas aprobadas por la FDA, la EMA y la DIGEMID, se describe el riesgo de prolongación de intervalo QT dentro de las advertencias y precauciones de uso, y se indica que los pacientes tratados con ribociclib sean monitorizados mediante electrocardiogramas antes y durante el tratamiento.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 026-DETS-IETSI-2021  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE RIBOCICLIB EN COMBINACIÓN CON UN INHIBIDOR DE LA AROMATASA Y UN AGONISTA DE LHRH EN  
PACIENTES PREMENOPÁUSICAS CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO, RH POSITIVO, HER2 NEGATIVO, SIN CRISIS VISCERAL, Y SIN  
TRATAMIENTO SISTÉMICO PREVIO PARA LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

Con todo lo mencionado previamente se evidencia un alto grado de incertidumbre en relación al beneficio clínico de ribociclib pues la evidencia del estudio MONALEESA-7 tiene serias limitaciones que no permiten identificar una superioridad con ribociclib en combinación con IA y un agonista de LHRH versus el placebo en combinación con IA y un agonista de LHRH, en términos de una prolongación de la SG. A ello se le suma la tasa significativa de EA severos y serios reportados con ribociclib en el corto plazo, y la incertidumbre sobre la certeza de los resultados de calidad de vida. Finalmente, ribociclib es un medicamento que, de aprobarse, tendría un impacto presupuestario importante en el contexto de EsSalud, por lo que su alto costo tendría que traducirse en un claro beneficio clínico, el cual pueda justificar que se deje de invertir en tecnologías efectivas y menos costosas para los asegurados para que, en su lugar, se financie ribociclib. Además, es importante resaltar que la población objetivo del presente dictamen tiene una alternativa de tratamiento en EsSalud, que es la TE (tamoxifeno o un IA) con supresión ovárica, opción de tratamiento que sigue siendo recomendada en las GPC internacionales más recientes, y tiene una amplia experiencia de uso en la institución.

De este modo, la evidencia de MONALEESA-7 no permite realizar conclusiones definitivas sobre el beneficio adicional que ofrece ribociclib sobre el placebo en el tratamiento de pacientes premenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, sin crisis visceral, y sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica. En consecuencia, y dada la incertidumbre con respecto a su relación de riesgo/beneficio, el presente dictamen concluye que no existen argumentos técnicos que respalden el uso de ribociclib en la población de interés. Futuros reportes con datos finales de SG del estudio MONALEESA-7 son necesarios para esclarecer la incertidumbre del efecto de ribociclib.



## VI. CONCLUSIONES

- El objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la mejor evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de ribociclib en combinación con un IA y un agonista de LHRH en pacientes premenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, sin crisis visceral, y sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica (primera línea de tratamiento para la enfermedad metastásica). El comparador de interés fue la TE con tamoxifeno o un IA (anastrozol, exemestano) más la supresión ovárica.
- Se incluyeron tres GPC elaboradas por la ESMO, la NCCN y la ASCO; tres ETS realizadas por la CADTH de Canadá, el IQWiG de Alemania y la CONETEC de Argentina; y tres publicaciones del estudio MONALEESA-7 (Tripathy et al. 2018; Im et al. 2019; Harbeck et al. 2020).
- Las tres GPC identificadas recomendaron el uso de un inhibidor de CDK 4/6, como ribociclib, combinado con un IA más supresión ovárica con un agonista de LHRH, en la población de interés. La NCCN y la ESMO también recomendaron el uso de TE (IA o tamoxifeno) más supresión ovárica en esta población. La evidencia utilizada para respaldar la recomendación fue el estudio MONALEESA-7.
- En cuanto a las recomendaciones de las ETS internacionales, el IQWiG y la CONETEC realizaron recomendaciones desfavorables para ribociclib, mientras que la CADTH elaboró una recomendación a favor del uso de ribociclib. Las recomendaciones se basaron en los resultados del estudio MONALEESA-7.
- En líneas generales, los resultados de MONALEESA-7 (ECA de fase 3, doble ciego) sugieren una mayor SG y SLP con ribociclib respecto al placebo en la población objetivo del presente dictamen. Además, el ribociclib se asoció con una mayor tasa de EA serios y severos, y una calidad de vida similar en relación con el placebo.
- Sobre la calidad de la evidencia, MONALEESA-7 presenta limitaciones metodológicas que amenazan la validez de los resultados reportados. En primer lugar, los resultados de eficacia se basaron en análisis de desenlaces basados en imágenes radiográficas, como la SLP (que no es una medida directa de beneficio clínico), y análisis interinos con datos prematuros de SG. Además, los análisis de calidad de vida presentaron una importante pérdida de información.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 026-DETS-IETSI-2021  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE RIBOCICLIB EN COMBINACIÓN CON UN INHIBIDOR DE LA AROMATASA Y UN AGONISTA DE LHRH EN  
PACIENTES PREMENOPÁUSICAS CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO, RH POSITIVO, HER2 NEGATIVO, SIN CRISIS VISCERAL, Y SIN  
TRATAMIENTO SISTÉMICO PREVIO PARA LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

- Así se evidencia un alto grado de incertidumbre en relación al beneficio clínico de ribociclib. A ello se le suma la tasa significativa de EA severos y serios reportados con ribociclib en el corto plazo, y la incertidumbre sobre la certeza de los resultados de calidad de vida.
- Ribociclib es un medicamento que, de aprobarse, tendría un impacto presupuestario importante en el contexto de EsSalud, por lo que su alto costo tendría que traducirse en un claro beneficio clínico, el cual pueda justificar que se deje de invertir en tecnologías efectivas y menos costosas para los asegurados para que, en su lugar, se financie ribociclib.
- La población objetivo del presente dictamen tiene una alternativa de tratamiento disponible en EsSalud, que es la TE (tamoxifeno o un IA) con supresión ovárica, opción de tratamiento que sigue siendo recomendada en las GPC internacionales, y tiene una amplia experiencia de uso en la institución.
- Por todo lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de ribociclib en combinación con un IA y un agonista de LHRH en pacientes premenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, sin crisis visceral, y sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica.





## VII. RECOMENDACIONES

La comunidad asistencial de Essalud puede proponer revisión de este dictamen con nueva evidencia, especialmente de la publicación de los resultados finales de SG de MONALEESA-7, luego de completar la meta de eventos especificados en el cálculo de tamaño muestral del protocolo del estudio.



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bassler, Dirk, Matthias Briel, Victor M Montori, Melanie Lane, Paul Glasziou, Qi Zhou, Diane Heels-Ansdell, Stephen D Walter, and Gordon Guyatt. 2010. "Stopping Randomized Trials Early for Benefit and Estimation of Treatment Effects." *Jama* 303 (12): 1180–87. doi:10.1001/jama.294.17.2203.
- Bassler, Dirk, Victor M Montori, Matthias Briel, Paul Glasziou, Stephen D Walter, Tim Ramsay, and Gordon Guyatt. 2011. "Reflections on Meta-Analyses Involving Trials Stopped Early for Benefit: Is There a Problem and If so, What Is It?" *Statistical Methods in Medical Research* 22 (2): 159–68. doi:10.1177/0962280211432211.
- Bonnetterre, J., B. Thürlimann, J.F. R. Robertson, M. Krzakowski, L. Mauriac, P. Koralewski, I. Vergote, A. Webster, M. Steinberg, and M. von Euler. 2000. "Anastrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in 668 Postmenopausal Women: Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability Study." *Journal of Clinical Oncology* 18 (22): 3748–57. doi:10.1200/JCO.2000.18.22.3748.
- Burstein, Harold J., Mark R. Somerfield, Debra L. Barton, Ali Dorris, Lesley J. Fallowfield, Dharamvir Jain, Stephen R. D. Johnston, et al. 2021. "Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update." *Journal of Clinical Oncology*, JCO.21.01392. doi:10.1200/jco.21.01392.
- CADTH. 2020. "Final Recommendation for Ribociclib (Kisqali) for Advanced or Metastatic Breast Cancer." <https://www.cadth.ca/>.
- Campos, Susana M., Jean Paul Guastalla, Milayna Subar, Paula Abreu, Eric P. Winer, and David A. Cameron. 2009. "A Comparative Study of Exemestane Versus Anastrozole in Patients with Postmenopausal Breast Cancer with Visceral Metastases." *Clinical Breast Cancer* 9 (1): 39–44. doi:10.3816/CBC.2009.n.007.
- Cardoso, F., S. Paluch-Shimon, E. Senkus, G. Curigliano, M.S. Aapro, F. André, C.H. Barrios, et al. 2020. "5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5)." *Annals of Oncology* 31 (12). doi:10.1016/j.annonc.2020.09.010.
- CONETEC. 2019. "Palbociclib y Ribociclib En Cáncer de Mama Avanzado o Metastásico RH Positivo HER2 Negativo. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N° 5." <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/05-informe-palbociclib-ribociclib.pdf>.
- DIGEMID - MINSA. 2021. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." Accessed June 21. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.
- European Medicines Agency. 2021. "Find Medicines." Accessed June 25. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
- European Medicines Agency. 2021. "Safety Signal." <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/safety-signal>.



Harbeck, Nadia, Fabio Franke, Rafael Villanueva-Vazquez, Yen Shen Lu, Debu Tripathy, Louis Chow, Govind K. Babu, et al. 2020. "Health-Related Quality of Life in Premenopausal Women with Hormone-Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer Treated with Ribociclib plus Endocrine Therapy: Results from a Phase III Randomized Clinical Trial (MONALEESA-7)." *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 12: 1–8. doi:10.1177/1758835920943065.

Howlader, Nadia, Sean F. Altekruze, Christopher I. Li, Vivien W. Chen, Christina A. Clarke, Lynn A.G. Ries, and Kathleen A. Cronin. 2014. "US Incidence of Breast Cancer Subtypes Defined by Joint Hormone Receptor and HER2 Status." *Journal of the National Cancer Institute* 106 (5). doi:10.1093/jnci/dju055.

IETSI-EsSalud. 2016. "Eficacia y Seguridad de Fulvestrant En Pacientes Con Cáncer de Mama Metastásico Con Receptores Hormonales Positivos, No Tributarios a Quimioterapia, Que Ha Progresado a Inhibidores de Aromatasa No Esteroides." *Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 050—SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016*. Lima, Perú.

IETSI-EsSalud. 2021. "Eficacia y Seguridad de Ribociclib Más Fulvestrant En Mujeres Posmenopáusicas Con Cáncer de Mama Metastásico, RH-Positivo y HER2-Negativo, Sin Tratamiento Previo o Con Una Línea Previa de Terapia Endocrina Para Enfermedad Metastásica." Lima, Perú.  
[http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval\\_prod\\_farm\\_otros\\_dictamenes.html](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_dictamenes.html).

Im, Seock-Ah, Yen-Shen Lu, Aditya Bardia, Nadia Harbeck, Marco Colleoni, Fabio Franke, Louis Chow, et al. 2019. "Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer." *New England Journal of Medicine* 381 (4): 307–16. doi:10.1056/nejmoa1903765.

Institute for Health Metrics and Evaluation. 2020. "Global Burden of Disease. Data Visualizations." *University of Washington*. <http://www.healthdata.org/results/data-visualizations>.

IQWiG. 2019. "Ribociclib (Breast Cancer). IQWiG Reports - Commission No. A19-06. Version 1.0. 11 April 2019." <https://www.iqwig.de/en/>.

Lin, Mingxi, Yang Chen, Yizi Jin, Xichun Hu, and Jian Zhang. 2020. "Comparative Overall Survival of CDK4/6 Inhibitors plus Endocrine Therapy vs. Endocrine Therapy Alone for Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer." *Journal of Cancer* 11 (24): 7127–36. doi:10.7150/jca.48944.

Lundh, A, J Lexchin, B Mintzes, Schroll Jb, and L Bero. 2017. "Industry Sponsorship and Research Outcome (Review)." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2. doi:10.1002/14651858.MR000033.pub3.[www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com).

Lux, Michael Patrick, Sarah Böhme, Stephanie Hücherig, Ulli Jeratsch, Niclas Kürschner, and Diana Lüftner. 2019. "Surrogate Threshold Effect Based on a Meta-Analysis for the Predictive Value of Progression-Free Survival for Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer." *Breast Cancer Research and Treatment* 176 (3). Springer US: 495–506. doi:10.1007/s10549-019-05262-4.

Mauri, Davide, Nicholas Pavlidis, Nikolaos P. Polyzos, and John P. A. Ioannidis. 2006. "Survival



With Aromatase Inhibitors and Inactivators Versus Standard Hormonal Therapy in Advanced Breast Cancer: Meta-Analysis.” *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 98 (18): 1285–91. doi:10.1093/jnci/djj357.

Nabholtz, J.M., A. Buzdar, M. Pollak, W. Harwin, G. Burton, A. Mangalik, M. Steinberg, A. Webster, and M. von Euler. 2000. “Anastrozole Is Superior to Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Results of a North American Multicenter Randomized Trial.” *Journal of Clinical Oncology* 18 (22): 3758–67. doi:10.1200/JCO.2000.18.22.3758.



National Cancer Institute. 2021. “NCI Thesaurus.” Accessed August 12. <https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/>.

NCCN. 2021. “NCCN Guidelines: Breast Cancer. Version 5.2021 - June 28, 2021.” [https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1](https://www.nccn.org/guidelines/category_1).

NICE. 2017. “Ribociclib with an Aromatase Inhibitor for Previously Untreated, Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (TA496).” <https://www.nice.org.uk/guidance/ta496>.

Onesti, Concetta E., and 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). Taylor & Francis: 283–98. doi:10.1080/14737140.2021.1852934.



Paridaens, Robert J., Luc Y. Dirix, Louk V. Beex, Marianne Nooij, David A. Cameron, Tanja Cufer, Martine J. Piccart, Jan Bogaerts, and Patrick Therasse. 2008. “Phase III Study Comparing Exemestane With Tamoxifen As First-Line Hormonal Treatment of Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group.” *Journal of Clinical Oncology* 26 (30): 4883–90. doi:10.1200/JCO.2007.14.4659.

Pocock, S., and I. White. 1999. “Trials Stopped Early: Too Good to Be True?” *Lancet* 353: 943–44. doi:10.1016/S0140-6736(98)00379-1.

Reinert, Tomás, Rodrigo Pellegrini, and Carlos Henrique Barrios. 2020. “Lack of Access to CDK4/6 Inhibitors for Premenopausal Patients with Metastatic Breast Cancer in Brazil: Estimation of the Number of Premature Deaths.” *Ecancermedicalscience* 14 (Lmic): 1–11. doi:10.3332/ECANCER.2020.1081.



Rugo, Hope S., R. Bryan Rumble, Erin Macrae, Debra L. Barton, Hannah Klein Connolly, Maura N. Dickler, Lesley Fallowfield, et al. 2016. “Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline.” *Journal of Clinical Oncology* 34 (25): 3069–3103. doi:10.1200/JCO.2016.67.1487.

Sistema SAP - EsSalud. 2020. “Sistema Informático SAP - EsSalud.”

Sunderland, M. C., and C. K. Osborne. 1991. “Tamoxifen in Premenopausal Patients with Metastatic Breast Cancer: A Review.” *Journal of Clinical Oncology* 9 (7): 1283–97. doi:10.1200/JCO.1991.9.7.1283.

Thein, Kyaw Zin, Thura Win Htut, Somedeb Ball, Sriman Swarup, Anita Sultan, and Thein Hlaing

Oo. 2020. "Venous Thromboembolism Risk in Patients with Hormone Receptor-Positive HER2-Negative Metastatic Breast Cancer Treated with Combined CDK 4/6 Inhibitors plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomiz." *Breast Cancer Research and Treatment* 183 (2). Springer US: 479–87. doi:10.1007/s10549-020-05783-3.

Tripathy, Debu, Seock Ah Im, Marco Colleoni, Fabio Franke, Aditya Bardia, Nadia Harbeck, Sara A. Hurvitz, et al. 2018. "Ribociclib plus Endocrine Therapy for Premenopausal Women with Hormone-Receptor-Positive, Advanced Breast Cancer (MONALEESA-7): A Randomised Phase 3 Trial." *The Lancet Oncology* 19 (7). Elsevier Ltd: 904–15. doi:10.1016/S1470-2045(18)30292-4.

U.S. Food and Drug Administration. 2021. "FDA Approved Drug Products." Accessed June 25. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.

Vergote, I., J. Bonneterre, B. Thürlimann, J. Robertson, M. Krzakowski, L. Mauriac, L. Koralewski, A. Webster, M. Steinberg, and M. von Euler. 2000. "Randomised Study of Anastrozole versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women." *European Journal of Cancer* 36 (September): 84–85. doi:10.1016/S0959-8049(00)00239-2.

Xie, Ning, Tao Qin, Wei Ren, Herui Yao, Yunfang Yu, and Huangming Hong. 2020. "Efficacy and Safety of Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6 Inhibitors in HR+/HER2- Advanced Breast Cancer." *Cancer Management and Research* 12: 4241–50. doi:10.2147/CMAR.S254365.



## IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 30 de julio de 2021	Resultado
Estrategia	#1 (Breast Neoplasms[Mesh] OR Mammary Neoplas*[tiab] OR Mammary Cancer[tiab] OR Mammary Tumo*[tiab] OR Mammary Carcinom*[tiab] OR Breast Tumo*[tiab] OR Breast Cancer[tiab] OR Breast Carcinom*[tiab] OR Breast Neoplas*[tiab]) AND (Ribociclib[Supplementary Concept] OR Ribociclib[tiab] OR Kisqali[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Ransom*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	77

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 30 de julio de 2021	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	13684
	#2 (Mammary NEAR/1 Neoplas*):ti,ab,kw	12
	#3 (Mammary NEAR/1 Cancer):ti,ab,kw	54
	#4 (Mammary NEAR/1 Tumo*):ti,ab,kw	42
	#5 (Mammary NEAR/1 Carcinom*):ti,ab,kw	93
	#6 (Breast NEAR/1 Neoplas*):ti,ab,kw	14146
	#7 (Breast NEAR/1 Cancer):ti,ab,kw	35786
	#8 (Breast NEAR/1 Tumo*):ti,ab,kw	1601
	#9 (Breast NEAR/1 Carcinom*):ti,ab,kw	1615
	#10 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	38328
	#11 Ribociclib:ti,ab,kw	218
	#12 Kisqali:ti,ab,kw	10
	#13 #11 OR #12	219
	#14 #10 AND #13	209

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 026-DETS-IETSI-2021  
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE RIBOCICLIB EN COMBINACIÓN CON UN INHIBIDOR DE LA AROMATASA Y UN AGONISTA DE LHRH EN  
 PACIENTES PREMENOPÁUSICAS CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO, RH POSITIVO, HER2 NEGATIVO, SIN CRISIS VISCERAL, Y SIN  
 TRATAMIENTO SISTÉMICO PREVIO PARA LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

**Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS**

Base de datos	LILACS		Resultado
	Fecha de búsqueda: 30 de julio de 2021		
Estrategia	#1	Ribociclib OR Kisqali [Words]	0

