



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 008-DETS-IETSI-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**

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

Febrero, 2021



EQUIPO REDACTOR

1. Beatriz Paulina Ayala Quintanilla – 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. Akram Abdul Hernández Vásquez - Equipo Técnico Evaluador, 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

Los miembros del equipo redactor y revisor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

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

LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDK	Quinasa dependiente de ciclina
CMM	Cáncer de mama metastásico
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
EA	Eventos adversos
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
GPC	Guía de práctica clínica
HER2	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
HR	hazard ratio
IA	Inhibidor de la aromatasa
IC	Intervalo de confianza
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
RH	Receptor hormonal
RR	Riesgo relativo
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión

CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	8
	A. ANTECEDENTES.....	8
	B. ASPECTOS GENERALES.....	10
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: RIBOCICLIB	11
III.	METODOLOGÍA.....	14
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	14
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	14
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	15
IV.	RESULTADOS	16
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	17
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	18
	i. Guías de práctica clínica.....	18
	ii. Evaluaciones de tecnologías sanitarias	24
	iii. Ensayos clínicos aleatorizados	26
V.	DISCUSIÓN.....	34
VI.	CONCLUSIONES.....	38
VII.	RECOMENDACIONES.....	40
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41
IX.	MATERIAL SUPLEMENTARIO	43

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; causando cerca de 1,840 muertes en el mismo año.
- El cáncer de mama metastásico (CMM) es una condición incurable. Se estima que la mediana de sobrevida global en pacientes con CMM es de aproximadamente tres años y que la tasa de sobrevida global hasta los 5 años es de aproximadamente 27%.
- Los tipos de medicamentos que se usan para el CMM dependen del estado menopáusico de la paciente, del estado del receptor hormonal (RH) y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) del cáncer. En el contexto de EsSalud, las mujeres posmenopáusicas con CMM, RH-positivo, HER2-negativo, sin tratamiento previo o con una línea previa de terapia endocrina para enfermedad metastásica, a menudo se tratan con un inhibidor de la aromatasa (anastrozol o exemestano).
- El IETSI-EsSalud recibió una solicitud de evaluación de ribociclib más fulvestrant como una alternativa terapéutica al uso de inhibidores de la aromatasa, argumentándose una potencial prolongación de la sobrevida global de los pacientes, junto con un perfil de seguridad aceptable. Al respecto, el IETSI-EsSalud consideró que existe la necesidad de terapias nuevas y efectivas para los pacientes con CMM que proporcionen mejoras en la sobrevida global del paciente, tengan perfiles de toxicidad más favorables y mejoren la calidad de vida.
- Así, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible con respecto a la eficacia y seguridad de ribociclib más fulvestrant, en comparación con anastrozol y exemestano, en mujeres posmenopáusicas con CMM, RH-positivo y HER2-negativo, sin tratamiento previo o con una línea previa de terapia endocrina para enfermedad metastásica. Los desenlaces de interés fueron: la sobrevida global (SG), los eventos adversos (EA) y la calidad de vida.
- Mediante una búsqueda sistemática de literatura, se identificaron dos guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por la European Society for Medical Oncology (ESMO) y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) realizada por la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), y un ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA) de fase III: MONALEESA-3.

- El estudio MONALEESA-3 constituye la mejor evidencia disponible sobre el efecto de agregar ribociclib a la monoterapia con fulvestrant en la población de interés del presente dictamen; sin embargo, tuvo la limitación de no responder directamente a la pregunta PICO establecida, ya que evaluó el uso de ribociclib más fulvestrant en comparación con fulvestrant solo, y no versus el comparador de interés del presente dictamen (anastrozol o exemestano). Cabe señalar que el uso de fulvestrant como monoterapia no está aprobado en EsSalud porque no se ha demostrado que sea diferente del exemestano, en términos de calidad de vida y eventos adversos en pacientes posmenopáusicas con CMM, RH-positivo y tratamiento endocrino previo, y no hay evidencia que permita generar conclusiones definitivas respecto a la SG (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 050-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016).
- Con respecto a las GPC, ambas recomiendan el uso de ribociclib más fulvestrant, anastrozol y exemestano, como opciones de tratamiento de primera y segunda línea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, RH-positivo y HER2-negativo. Las recomendaciones de uso de ribociclib más fulvestrant se basaron en los resultados del ECA MONALEESA-3.
- Con respecto a la ETS de la CADTH, esta se basó principalmente en la eficacia y seguridad comparativa de ribociclib más fulvestrant versus fulvestrant solo. En cuanto a otros comparadores relevantes (como los inhibidores de la aromatasa), la CADTH concluyó que no existía evidencia directa que permitiera determinar el beneficio clínico adicional de ribociclib más fulvestrant. La evidencia analizada provino del estudio MONALEESA-3. La decisión final de la CADTH fue la de realizar una recomendación condicionada a una mejora en el nivel de costo-efectividad del medicamento; lo que significa que incluso para un país de altos ingresos como Canadá, el alto precio de ribociclib no justifica el beneficio neto atribuido al medicamento.
- El estudio MONALEESA-3 es un ECA de fase III, doble ciego, que evaluó la eficacia y seguridad de ribociclib más fulvestrant en comparación con fulvestrant más placebo en pacientes con cáncer de mama avanzado con RH-positivo, HER2-negativo, que no habían recibido tratamiento previo o habían recibido hasta una línea de terapia endocrina previa para la enfermedad avanzada.
- Los resultados de MONALEESA-3 no permiten determinar un beneficio neto con ribociclib más fulvestrant en comparación con fulvestrant más placebo, por las siguientes razones: i) los resultados disponibles de SG son preliminares (corresponden a análisis interinos) y requieren de un mayor seguimiento (resultados

del análisis final de SG) para determinar si realmente existe beneficio en la prolongación de la vida de los pacientes; sobre todo por la modesta reducción en el riesgo de mortalidad y la incertidumbre en las estimaciones reportadas (amplio intervalo de confianza, con valores cercanos al valor de la no diferencia), ii) los resultados muestran que ribociclib más fulvestrant no mejora la calidad de vida de los pacientes y, iii) los resultados muestran que ribociclib más fulvestrant aumenta significativamente el riesgo de EA serios y discontinuación debido a EA asociados a la medicación.

- Así, existe incertidumbre sobre la relación riesgo-beneficio con ribociclib más fulvestrant, en comparación con anastrozol y/o exemestano, debido principalmente a la ausencia de evidencia que responda directamente a la pregunta PICO establecida en el presente dictamen. El IETSI toma esto como un perfil de costo-oportunidad que no puede asumirse como favorable para cumplir con el objetivo de EsSalud de maximizar los beneficios que otorga a los asegurados con los recursos con los que cuenta. Esto es relevante porque EsSalud cuenta con tratamientos (anastrozol y exemestano) que han mostrado ser eficaces, con perfiles de seguridad aceptables, con experiencia de uso dentro de la institución y menos costosos; los cuales son recomendados en las GPC internacionales más recientes para la población de interés del presente dictamen. Se requieren estudios que determinen el beneficio clínico neto de ribociclib más fulvestrant en lo referente a desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como son la SG, la calidad de vida y los eventos adversos, frente a las alternativas actualmente disponibles en EsSalud.
- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de ribociclib más fulvestrant en mujeres posmenopáusicas con CMM, RH-positivo y HER2-negativo, sin tratamiento previo o con una línea previa de terapia endocrina para enfermedad metastásica.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de ribociclib más fulvestrant, en comparación con exemestano o anastrozol, 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. Así, los médicos especialistas en Oncología, Frank Ruiz Yesan y Rodrigo Auqui Flores, del Servicio de Oncología Médica / Medicina II del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo de la Red Asistencial Lambayeque y el médico especialista en Oncología, Ashley Efrain Alarcón Rozas, del Servicio de Oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de la Red Prestacional Almenara, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, la solicitud de uso de los productos farmacéuticos ribociclib más fulvestrant 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 #1 de la Red Asistencial Lambayeque

P	Paciente adulta, posmenopáusica, con diagnóstico de cáncer de mama metastásico, RH+, HER-, sin tratamiento previo o con una línea previa a una terapia endocrina para enfermedad metastásica ECOG 0-1
I	Ribociclib + fulvestrant
C	Hormonoterapia
O	Prolongar sobrevida libre de progresión Prolongar sobrevida global Mejorar tasa de respuesta global Perfil de seguridad aceptable

Tabla 2. Pregunta PICO #2 de la Red Asistencial Lambayeque

P	Paciente adulta, posmenopáusica, con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, HER2 negativo con recidiva temprana (metastásica) durante la adyuvancia con hormonoterapia ECOG 0-1
I	Ribociclib 600 mg vía oral por 21 días ciclo de 28 días + fulvestrant 500 mg intramuscular mensual
C	Fulvestrant 500 mg IM Exemestano 2 mg VO

O	Supervivencia global Supervivencia libre de progresión Tasa de respuesta global Calidad de vida
----------	--

Tabla 3. Pregunta PICO #3 de la Red Prestacional Almenara

P	Paciente adulta, postmenopáusica, con diagnóstico de cáncer de mama metastásica, RH+, HER-, sin tratamiento previo o con una línea previa de terapia endocrina para enfermedad metastásica, ECOG 0-1.
I	Ribociclib + Fulvestrant
C	Exemestano o Mejor terapia disponible
O	Prolongar sobrevida libre de progresión Prolongar sobrevida global Mejorar tasa de respuesta global Perfil de seguridad aceptable

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se realizó una reunión técnica de manera virtual con la médica especialista en Oncología Sally Corrales Sequeiros del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y el equipo técnico del IETSI-EsSalud, con fecha 20 de noviembre de 2020. De este modo, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 4. Pregunta PICO validada con especialista

P	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.
I	Ribociclib + Fulvestrant*
C	Exemestano Anastrozol
O	Sobrevida global Eventos adversos Calidad de vida

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

*Fulvestrant ha sido evaluado previamente por el IETSI-EsSalud no mostrando beneficios en términos de eficacia y seguridad con respecto a exemestano en un contexto de segunda línea. La información detallada sobre esta tecnología sanitaria se encuentra disponible en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 050-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 (IETSI-EsSalud 2016). Para propósitos del presente dictamen se evalúa el efecto del tratamiento combinado ribociclib más fulvestrant.

B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por neoplasia maligna en mujeres en el mundo. En el 2019 se detectaron alrededor de 2.0 millones de casos nuevos de cáncer de mama en mujeres; causando cerca de 688,562 muertes en el mismo año a nivel mundial (Institute for Health Metrics and Evaluation 2020).

En el Perú, el cáncer de mama es la octava causa de muerte en mujeres entre todas las enfermedades y la tercera causa de muerte en mujeres entre todos los cánceres. En el 2019, alrededor de 4,743 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de mama en nuestro país, resultando en una tasa de incidencia de 28 casos por cada 100,000 mujeres. Ese mismo año, alrededor de 1,840 mujeres murieron por cáncer de mama, resultando en una tasa de mortalidad de 11 muertes por cada 100,000 personas (Institute for Health Metrics and Evaluation 2020).

El cáncer de mama metastásico (CMM, también llamado cáncer de mama en estadio IV) es un cáncer de mama que se ha diseminado a otras partes del cuerpo, más comúnmente hígado, cerebro, huesos o pulmones. Se estima que alrededor del 5 % de las mujeres con cáncer de mama se diagnostican en el estadio IV y que aproximadamente el 30 % de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en etapa temprana desarrollan enfermedad metastásica en los siguientes meses o años (Breastcancer.org 2020; Joe 2020).

El CMM es una condición incurable. Se estima que la mediana de supervivencia global en pacientes con CMM es de aproximadamente tres años y que la tasa de supervivencia global hasta los 5 años es de aproximadamente 27 % (American Cancer Society 2020a). La mayoría de las mujeres con CMM se tratan principalmente con terapia sistémica. Esto puede incluir terapia hormonal, quimioterapia, terapia dirigida o alguna combinación de estas. También se pueden usar tratamientos locales como cirugía o radiación para ayudar a prevenir o tratar los síntomas (American Cancer Society 2020b; Mayer 2020).

Los tipos de medicamentos que se usan para el CMM dependen del estado menopáusico de la paciente, del estado del receptor hormonal (RH) y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) del cáncer. Las mujeres posmenopáusicas con RH-positivo (receptores de estrógenos positivos o receptores de progesterona positivos) y HER2-negativo a menudo se tratan primero con terapia endocrina (un inhibidor de la aromatasas), sola o en combinación con agentes dirigidos, ya que generalmente es menos tóxica que la quimioterapia. Sin embargo, para los pacientes con metástasis visceral extensa o rápidamente progresiva con disfunción del órgano terminal, se sugiere el uso de

quimioterapia (en lugar de terapia endocrina) como tratamiento de primera línea (Ma and Sparano 2020).

En el contexto de EsSalud, las mujeres posmenopáusicas con CMM, RH-positivo y HER2-negativo, sin tratamiento previo o con una línea previa de terapia endocrina para enfermedad metastásica, a menudo se tratan con un inhibidor de la aromatasas (anastrozol o exemestano). Sin embargo, el IETSI-EsSalud recibió una solicitud de evaluación de ribociclib más fulvestrant como una alternativa terapéutica al uso de inhibidores de la aromatasas, argumentándose una potencial prolongación de la supervivencia global de los pacientes, junto con un perfil de seguridad aceptable. En general, el IETSI-EsSalud consideró que existe la necesidad de terapias nuevas y efectivas para los pacientes con CMM que proporcionen mejoras en la supervivencia global del paciente, tengan perfiles de toxicidad más favorables y mejoren la calidad de vida.

Así, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible con respecto a la eficacia y seguridad de ribociclib más fulvestrant, en comparación con anastrozol y exemestano, en mujeres posmenopáusicas con CMM, RH-positivo y HER2-negativo, sin tratamiento previo o con una línea previa de terapia endocrina para enfermedad metastásica.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Ribociclib

Ribociclib es un inhibidor de las quinasas dependientes de ciclina (CDK) 4 y 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. El complejo ciclina D-CDK4/6 regula la progresión del ciclo celular a través de la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (pRb). *In vitro*, ribociclib disminuye la fosforilación de pRb, lo que supone la detención del ciclo celular en la fase G1, y reduce la proliferación celular en las líneas celulares de cáncer de mama. *In vivo*, el tratamiento con ribociclib como agente único ha mostrado regresiones tumorales que se correlacionan con la inhibición de la fosforilación de la pRb (U.S. Food and Drug Administration 2020).

El nombre comercial de ribociclib es Kisqali® y se encuentra disponible como comprimidos que contienen 200 mg de ribociclib. Ribociclib es comercializado por Novartis.

A nivel internacional, la comercialización de ribociclib ha sido autorizada por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) y 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 2020; European Medicines Agency 2020). A nivel nacional, la comercialización de este medicamento ha sido autorizada por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) en combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico, RH-positivo y HER2-negativo, como terapia endocrina inicial o después de la progresión de la enfermedad con terapia (DIGEMID - MINSA 2020).

Según la información de etiqueta, la dosis recomendada 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. El tratamiento debe continuar mientras el paciente obtenga beneficio clínico de la terapia o hasta que se presente toxicidad inaceptable. Cuando se utiliza ribociclib en combinación con fulvestrant, fulvestrant se administra por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y posteriormente una vez al mes (2 inyecciones de 250 mg / 5ml para un total de 500 mg por dosis) (U.S. Food and Drug Administration 2020; European Medicines Agency 2020).

Las reacciones adversas más comunes (incidencia ≥ 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 2020).

En Perú, ribociclib (Kisqali® 200 mg) tiene registro sanitario vigente (EE06228), con fecha de vencimiento 30 de julio de 2023 y titular a la compañía Novartis Biosciences Peru S.A. (DIGEMID - MINSA 2020).

Fulvestrant

La información detallada sobre esta tecnología sanitaria se encuentra disponible en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 050-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 (IETSI-EsSalud 2016). Brevemente, fulvestrant es un antagonista competitivo del receptor del estrógeno, que bloquea las acciones tróficas de los estrógenos, sin poseer actividad agonista parcial (de tipo estrógeno). Está indicado para el cáncer de mama avanzado o metastásico, HR-positivo, HER2-negativo, en mujeres posmenopáusicas en combinación con ribociclib, como terapia endocrina inicial o después de la progresión de la enfermedad con terapia endocrina. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥ 5 %) con fulvestrant son: dolor en el lugar de la inyección, náuseas, dolor óseo, artralgia, dolor de cabeza, dolor de espalda, fatiga, dolor en las extremidades, sofocos, vómitos,

anorexia, astenia, musculoesquelético dolor, tos, disnea y estreñimiento (U.S. Food and Drug Administration 2020).

Costos de medicamentos

En la Tabla 5 se muestran los costos estimados del tratamiento con ribociclib más fulvestrant, anastrozol y exemestano, solo contemplando los costos de los medicamentos. Para el análisis se consideraron las dosis recomendadas en las etiquetas aprobadas por la FDA y EMA.

Tabla 5. Cuadro comparativo de costos de tratamiento

Tratamiento	Precio/unidad S/	Posología de terapia de mantenimiento	Costo mensual S/	Costo anual S/
Ribociclib 200 mg	207.87 ^a	600 mg una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento	13,095.81	157,149.72
Fulvestrant 250 mg	790.00 – 980.00 ^{a,b}	500 mg los días 1, 15 y 29, y posteriormente una vez al mes	Primer mes: 4,740.00 – 5,880.00 Segundo mes en adelante: 1,580.00– 1,960.00	22,120.00 – 27,440.00
Ribociclib más Fulvestrant			Primer mes: 17,835.81 – 18,975.81 Segundo mes en adelante: 14,675.81 – 15,055.81	179,269.72 – 184,589.72
Anastrozol 1 mg	10.80 ^a	1 mg una vez al día	302.40	3,942.00
Exemestano 25 mg	2.77 – 4.00 ^{a,b}	25 mg una vez al día	77.56 – 112.00	1,011.05 – 1,460.00

Fuente: ^a Sistema Informático SAP - EsSalud, 2020 (Sistema SAP - EsSalud 2020). ^b Menor precio – mayor precio.

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 más fulvestrant, en comparación con exemestano o anastrozol, en mujeres posmenopáusicas con CMM, RH-positivo y HER2-negativo, sin tratamiento previo o con una línea previa de terapia endocrina para enfermedad metastásica. Se utilizaron las bases de datos PubMed, *Cochrane Library* y LILACS, priorizándose la evidencia proveniente de ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan ETS y GPC, incluyendo el Healthcare Improvement Scotland, 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 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 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

Para que la búsqueda de información pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la intervención de interés. Se emplearon términos MeSH¹ 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 junto con los resultados obtenidos se encuentran en las Tabla 1, 2 y 3 del Material Suplementario.

¹ 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

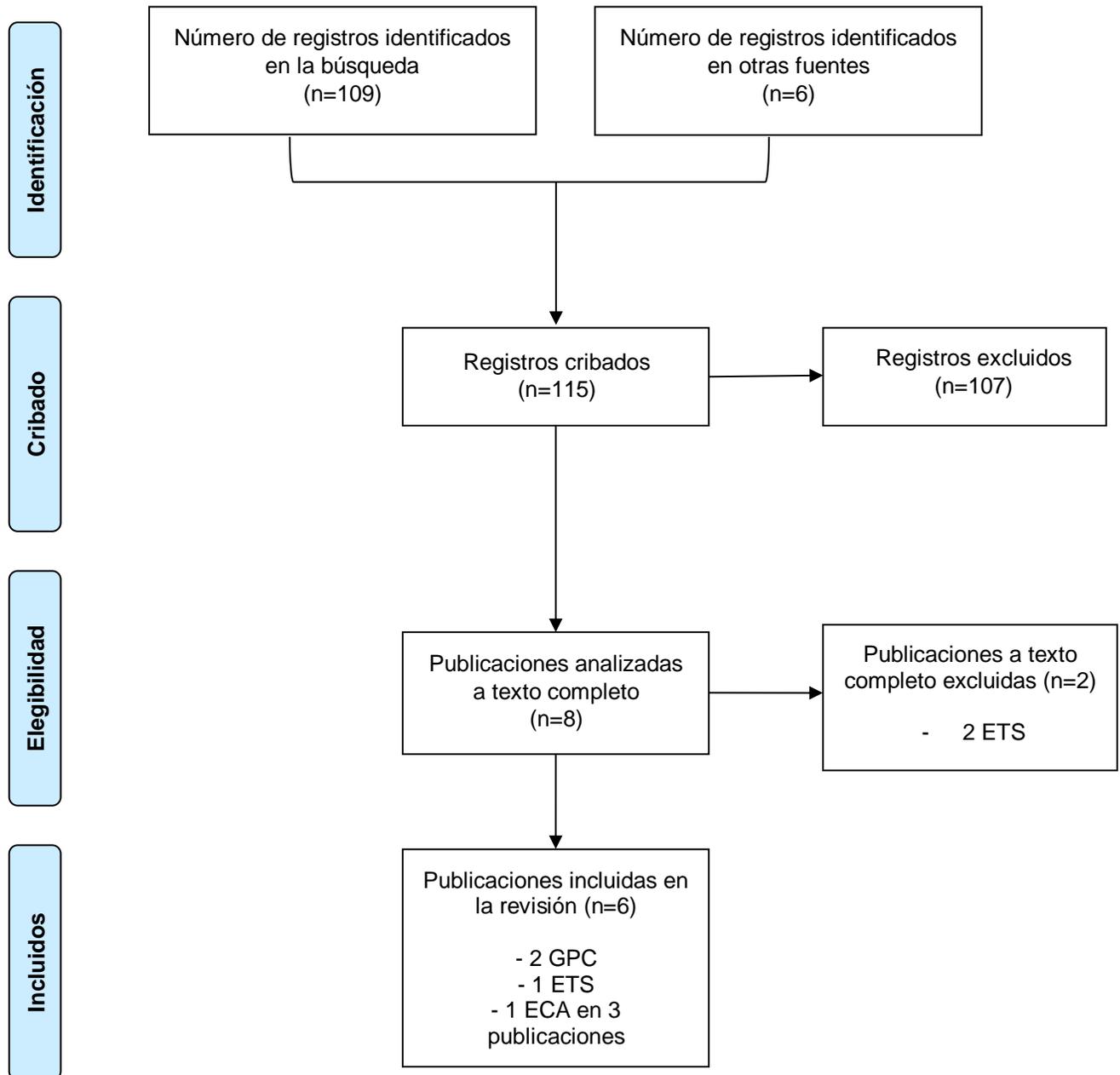
La búsqueda bibliográfica se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas y ECA de fase III que hayan evaluado la pregunta PICO de interés del presente dictamen. La búsqueda se limitó a estudios en inglés y español. Se excluyeron las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales, los resúmenes de congresos y los estudios *in vitro*.

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 priorizaron las guías publicadas en los últimos dos años y aquellas que utilizaron una metodología basada en la búsqueda de la evidencia y el consenso de expertos, además de un sistema de gradación de las recomendaciones brindadas.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujoograma de selección de bibliografía



GPC: guía de práctica clínica, ETS: evaluaciones de tecnologías sanitarias, ECA: ensayo clínico aleatorizado

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de ribociclib más fulvestrant, en comparación con exemestano o anastrozol, en mujeres posmenopáusicas con CMM, RH-positivo y HER2-negativo, sin tratamiento previo o con una línea previa de terapia endocrina para enfermedad metastásica. A continuación, se describe la evidencia disponible según el orden jerárquico del nivel de evidencia o pirámide de Haynes 6S², 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 6.2020 - September 8,2020* (NCCN 2020).

Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). *Final Recommendation for Ribociclib plus Fulvestrant for Advanced or Metastatic Breast Cancer* (CADTH 2020).

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

Las siguientes ETS fueron excluidas por no incluir al comparador de interés del presente dictamen, es decir, no evaluaron el uso de ribociclib más fulvestrant en comparación con anastrozol y/o exemestano.

- Scottish Medicines Consortium (SMC). *Ribociclib 200mg film-coated tablets (Kisqali®)*. SMC2198 (SMC 2019).

² 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).

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Ribociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer*. www.nice.org.uk/guidance/ta593 (NICE 2019).

Revisiones sistemáticas

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

Ensayos clínicos aleatorizados

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

A continuación, se listan tres publicaciones en torno al ECA MONALEESA-3:

- Slamon et al., 2018. *Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3* (Slamon et al. 2018).
- Slamon et al., 2020. *Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer* (Slamon et al. 2020).
- Fasching et al., 2020. *Ribociclib plus fulvestrant for advanced breast cancer: Health-related quality-of-life analyses from the MONALEESA-3 study* (Fasching et al. 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. *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 un instrumento de gradación para sus recomendaciones, en donde la calidad de la evidencia fue medida como del I al V (Tabla 6) y la fuerza de las recomendaciones como A, B, C, D o

E (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.

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 posmenopáusicas

- El agente de primera línea preferido depende del tipo y duración de la terapia endocrina adyuvante, así como del tiempo transcurrido desde el final de la terapia endocrina adyuvante; puede ser un inhibidor de la aromatasas (IA) (exemestano o anastrozol). Nivel de evidencia: I (evidencia de al menos un ECA grande de buena calidad metodológica o metanálisis de ECA bien realizados sin heterogeneidad); Grado de recomendación: A (fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, muy recomendable); Consenso: 84 %.

- Un inhibidor de CDK 4/6 (ribociclib) combinado con terapia endocrina es el estándar de atención para pacientes con cáncer de mama avanzado, RH-positivo, HER2-negativo, incluyendo las mujeres posmenopáusicas, ya que logra un beneficio sustancial en la sobrevida libre de progresión (SLP), aumenta significativamente la SG y mantiene o mejora la calidad de vida. Nivel de evidencia: I; Grado de recomendación: A; Consenso: 97 %.
- Un inhibidor de CDK 4/6 (ribociclib) se puede combinar con fulvestrant, en el cáncer de mama avanzado de novo o recurrente, en primera o segunda línea y en casos de resistencias primarias o secundarias. Nivel de evidencia: I; Grado de recomendación: A; Consenso: 97 %.
- La puntuación de ESMO-MCBS para el uso de ribociclib más fulvestrant en primera y segunda línea es la siguiente: puntuación de eficacia: 4 (SLP y SG); sin mejora en la calidad de vida; Puntuación ESMO-MCBS v1.1: 4 (beneficio sustancial).
- La secuencia óptima de la terapia endocrina es incierta. Depende de los agentes que se utilizaron previamente, la duración de la respuesta a esos agentes, la carga de la enfermedad, la preferencia y disponibilidad de los pacientes. Las opciones disponibles para la primera y segunda línea incluyen fulvestrant más inhibidor de CDK 4/6 (ribociclib) y un IA (exemestano o anastrozol). Nivel de evidencia: I; Grado de recomendación: A; Consenso: 100 %.

Evidencia que respalda las recomendaciones:

Se describe que en los últimos dos años los inhibidores de CDK 4/6 combinados con terapia endocrina se han establecido como el estándar de atención para el cáncer de mama avanzado, RH-positivo, HER2-negativo, en vista del beneficio de SG observado en varios ensayos, en entornos de primera y segunda línea, el beneficio sustancial de SLP y el buen perfil de toxicidad. Dentro de la evidencia citada para sustentar esta recomendación se cita el estudio de fase III MONALEESA-3 que evaluó el uso de ribociclib más fulvestrant en comparación con fulvestrant más placebo en pacientes con cáncer de mama avanzado con RH-positivo, HER2-negativo, que no habían recibido tratamiento previo o habían recibido hasta una línea de terapia endocrina previa (Slamon et al. 2018; Slamon et al. 2020). Este estudio será analizado al detalle en la sección de ensayos clínicos.

No se describe evidencia para sustentar las recomendaciones del uso de exemestano o anastrozol en la población de interés.

Análisis crítico

Según el dominio 3 (rigor en la elaboración) del instrumento AGREE II, instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica, las principales limitaciones metodológicas de esta guía son: la descripción poco clara sobre el uso de métodos sistemáticos para la búsqueda

de la evidencia, criterios para su selección, fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia y la falta de una revisión de la guía por expertos externos antes de su publicación. Con respecto a los conflictos de interés, veintitrés de 45 miembros del panel de elaboración de la GPC declararon tener conflicto de interés con Novartis, la compañía farmacéutica que produce Ribociclib.

De este modo, la guía de la ESMO recomienda el uso de ribociclib más fulvestrant, exemestano o anastrozol para el tratamiento de primera y segunda línea de mujeres posmenopáusicas con CMM, RH-positivo y HER2-negativo, sin preferencias entre una u otra opción terapéutica. Las recomendaciones para cada uno de los agentes mencionados se basaron en el nivel más alto de la evidencia y fuerza de recomendación. Con respecto a la recomendación de uso de ribociclib más fulvestrant, se manifiesta que este mostró su eficacia (en comparación con el uso de solo de fulvestrant) en términos de mejor SLP y SG, pero no calidad de vida. No se citan estudios que comparen directamente la eficacia y seguridad de ribociclib más fulvestrant en comparación a exemestano o anastrozol, los comparadores de interés del presente dictamen.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines: Breast Cancer. Versión 6.2020 - September 8,2020 (NCCN 2020)

Es una guía americana 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).

Tabla 8. Categorías de evidencia y consenso de la NCCN

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

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

Recomendaciones de la NCCN para la terapia de primera línea:

Para las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama recurrente o en estadio IV, RH-positivo, HER2-negativo, los regímenes preferidos incluyen fulvestrant con un inhibidor de CDK 4/6 (ribociclib) (categoría 1: basado en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada), un IA no esteroideo (anastrozol) (categoría 2A: basado en evidencia de bajo nivel; existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada) o un IA esteroideo (exemestano) (categoría 2A).

Evidencia que respalda las recomendaciones para la terapia de primera línea:

Fulvestrant con ribociclib: Se menciona que en el ensayo de fase III MONALEESA-3 realizado en pacientes (n = 726) con cáncer de mama RH-positivo avanzado que no habían recibido tratamiento endocrino previo o habían progresado con el tratamiento previo, la combinación de ribociclib con fulvestrant mejoró la SLP frente a fulvestrant solo (21 frente a 13 meses; *hazard ratio* [HR] 0.59, intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0.48-0.73) y que los beneficios de la SLP fueron consistentes en los pacientes con y sin tratamiento endocrino previo (Slamon et al. 2018). También se refiere que, en un análisis posterior, se observó una mejora significativa en la SG (Slamon et al. 2020). A los 42 meses, la SG estimada fue de 57.8 % (IC 95 %: 52.0 a 63.2) en el grupo de ribociclib y del 45.9 % (IC 95 %: 36,9 a 54,5) en el grupo placebo.

Monoterapia con agentes endocrinos: Se menciona que en mujeres posmenopáusicas existe evidencia que respalda el uso de un IA como terapia de primera línea para su enfermedad recurrente y que los ensayos prospectivos aleatorizados que comparan directamente los IA han demostrado que todos los IA son iguales (Campos et al. 2009).

Recomendaciones de la NCCN para la segunda línea:

Para las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama recidivante o en estadio IV, RH-positivo, HER2-negativo, las opciones preferidas incluyen fulvestrant con un inhibidor de CDK 4/6 (ribociclib) (categoría 1) y un IA no esteroideo (anastrozol) (categoría 2A) o esteroideo (exemestano) (categoría 2A).

Evidencia que respalda recomendaciones para la terapia de segunda línea:

No se describe evidencia para respaldar la recomendación de fulvestrant más ribociclib para la terapia de segunda línea.

Inhibidores de la aromatasa: Se menciona que tanto anastrozol como exemestano han mostrado una eficacia similar en el entorno de segunda línea (Campos et al. 2009). Además, se refiere que la monoterapia con un IA puede ser útil en pacientes que desean un tratamiento con un solo agente, si no han recibido un IA como tratamiento de primera línea

o en pacientes que pueden no ser adecuados para la terapia combinada. También se señala que los pacientes que han recibido un IA no esteroideo previo pueden beneficiarse de un IA esteroideo como línea posterior de terapia o viceversa.

Análisis crítico

Los detalles de la elaboración y metodología de actualización de esta guía se encuentran en la página web de la organización <https://www.nccn.org>. Según el dominio 3 (rigor en la elaboración) del instrumento AGREE II, las limitaciones de esta guía son la falta de una descripción clara de los criterios para seleccionar la evidencia y la falta de revisores externos. Con respecto a los conflictos de interés, siete de 33 miembros del panel de elaboración de la GPC declararon tener conflicto de interés con Novartis, la compañía farmacéutica que produce ribociclib.

Así, de acuerdo con las recomendaciones de la NCCN, tanto ribociclib más fulvestrant (intervención de interés) como anastrozol y exemestano (comparadores de interés), son opciones de tratamiento para mujeres posmenopáusicas con CMM, RH-positivo y HER2-negativo, como terapia endocrina inicial o después de la progresión de la enfermedad con terapia. Sin embargo, el uso de ribociclib más fulvestrant se clasificó con una mayor fuerza de recomendación, basado en un nivel más alto de evidencia. Con respecto a la evidencia citada para respaldar las recomendaciones descritas, no se identificaron estudios que respondieran directamente a la pregunta PICO del presente dictamen, es decir, que comparen directamente ribociclib más fulvestrant versus exemestano o anastrozol en la población de interés. Es de notar, que la recomendación de ribociclib más fulvestrant se basó en los resultados del estudio MONALEESA-3 que, de acuerdo a lo descrito por los autores, mostraron una mejor SLP y SG en comparación con el uso de fulvestrant solo en la población de interés. De este modo, es de especial interés evaluar si es posible atribuir una prolongación de la supervivencia de los pacientes que padecen esta enfermedad con ribociclib más fulvestrant con respecto a las opciones de tratamiento disponibles en EsSalud para esta población.

ii. Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). *Final Recommendation for Ribociclib plus Fulvestrant 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 fulvestrant para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con CMM, HER2-negativo y RH-positivo, como terapia inicial o después de la progresión de la enfermedad. Los comparadores de interés para el contexto canadiense fueron otras terapias basadas en inhibidores de CDK 4/6, IA (e.g., anastrozol, exemestano), fulvestrant, tamoxifeno y everolimus con o sin exemestano.

La recomendación final del comité con respecto al uso de ribociclib más fulvestrant en la población de interés fue la siguiente:

Recomendación condicional: Si no se pueden cumplir las condiciones, el Comité no lo recomienda. El pERC recomienda condicionalmente el reembolso de ribociclib, en combinación con fulvestrant, como terapia inicial o después de la progresión de la enfermedad en pacientes con CMM, HER2-negativo y RH-positivo si se cumplen las siguientes condiciones:

- Mejorar la costo-efectividad a un nivel aceptable.
- Abordar la viabilidad de la adopción (impacto presupuestario).

Las pacientes elegibles incluyen mujeres posmenopáusicas que no han recibido ningún tratamiento previo para el CMM o que han recibido hasta una línea de tratamiento para el CMM. El tratamiento debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable. Las pacientes deben tener un buen estado funcional y no tener metástasis activas o incontroladas en el sistema nervioso central.

El comité hizo esta recomendación porque estaba satisfecho de que, en comparación con fulvestrant solo, hay un beneficio clínico neto de ribociclib más fulvestrant basado en

mejoras estadísticamente significativas y clínicamente significativas en la SLP y la SG, un nivel manejable de toxicidad (aunque no insignificante), y ningún deterioro aparente en la calidad de vida.

El comité concluyó que, según el análisis económico del patrocinador y al precio presentado, ribociclib más fulvestrant no se considera costo-efectivo en comparación con el fulvestrant solo y que se necesitaría una reducción del precio de los medicamentos para mejorar la costo-efectividad a un nivel aceptable. El comité señaló que los resultados de costo-efectividad son muy inciertos debido al seguimiento a corto plazo del ensayo MONALEESA-3 y, por lo tanto, dependen en gran medida de la extrapolación del beneficio clínico más allá del período de seguimiento del ensayo.

Además, el comité señaló que la implementación de uso de ribociclib más fulvestrant en la población bajo evaluación tendría un gran impacto presupuestario debido al alto costo del fármaco, la cantidad de pacientes potencialmente elegibles y los recursos de atención médica adicionales necesarios para manejar los eventos adversos (por ejemplo, visitas clínicas más frecuentes, análisis de sangre, electrocardiogramas y tiempo de enfermería y farmacia).

Con respecto a la eficacia y seguridad de ribociclib más fulvestrant versus otros tratamientos de relevancia para la población de interés del presente dictamen (incluyendo exemestano y anastrozol), se menciona que no hay evidencia directa que compare estas opciones terapéuticas. Además, se señala que las comparaciones indirectas realizadas por la compañía farmacéutica no fueron confiables, dada la significativa heterogeneidad clínica entre los ensayos que podría afectar su comparabilidad con el ensayo MONALEESA-3 y producir estimaciones sesgadas del efecto relativo del tratamiento. Debido a ello, la relación de costo-efectividad de ribociclib más fulvestrant versus otros comparadores relevantes no pudo estimarse de manera confiable.

Análisis crítico

La evaluación de ribociclib más fulvestrant realizada por la CADTH en la población de interés tiene la limitación de no centrarse en los comparadores de relevancia para el contexto de EsSalud, que son exemestano y anastrozol. Tanto la evidencia como el análisis de costo-efectividad presentados por la agencia canadiense se orientan a la comparación ribociclib más fulvestrant versus fulvestrant solo, que es un medicamento que no se encuentra disponible en la institución. Otro aspecto de relevancia para la pregunta PICO del presente dictamen es que la CADTH manifiesta que no hay evidencia directa que evalúe la eficacia y seguridad de ribociclib más fulvestrant versus los comparadores de interés, y que las comparaciones indirectas presentadas por la compañía farmacéutica que produce

ribociclib no fueron sólidas debido a la alta heterogeneidad de las poblaciones de los ensayos clínico incluidos. Con respecto a la comparación de ribociclib más fulvestrant versus fulvestrant solo, comparación en la que se basó el problema de decisión establecido por la CADTH, se menciona que el estudio MONALEESA-3 mostró beneficio en términos de SLP y SG; no obstante, no se realizó una valoración crítica de la evidencia. Además, la recomendación favorable para la tecnología de interés se condicionó a una mejora en el nivel de costo-efectividad, lo que implica un descuento en el precio de los medicamentos. Esto quiere decir que, incluso para un país de altos ingresos como Canadá, los beneficios atribuidos a ribociclib más fulvestrant no justifican los precios de los medicamentos. Además, de acuerdo con los autores, hubo incertidumbre sobre los efectos a largo plazo de ribociclib más fulvestrant, en comparación con fulvestrant solo, dado el corto periodo de seguimiento del estudio MONALEESA-3. Así, con base en la evaluación realizada por la CADTH, no es posible identificar evidencia que responda a la pregunta clínica de interés de la presente evaluación ni tampoco extrapolar la recomendación de esta agencia al contexto de EsSalud.

iii. Ensayos clínicos aleatorizados

La evidencia clave para evaluar la eficacia y seguridad de ribociclib en combinación con fulvestrant para el tratamiento del cáncer de mama avanzado, RH-positivo y HER2-negativo, proviene de MONALEESA-3 (ClinicalTrials.gov ID: NCT02422615), un estudio internacional, de fase III, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos. A continuación, se describen tres publicaciones en torno a MONALEESA-3. El primero reporta los resultados del primer análisis interino de supervivencia global (Slamon et al. 2018), el segundo reporta los resultados del segundo análisis interino de supervivencia global (Slamon et al. 2020) y el tercero reporta los resultados de calidad de vida (Fasching et al. 2020). A la fecha (07 de enero de 2021), no se disponen de los resultados finales del análisis de supervivencia global de MONALEESA-3.

Al respecto, cabe señalar que, si bien la evidencia procedente de este estudio no responde directamente a la pregunta PICO de interés, esta se incluyó por representar la mejor evidencia disponible sobre el efecto de agregar ribociclib a la monoterapia con fulvestrant en la población de interés y ser la principal evidencia en la cual se basan las recomendaciones de uso de ribociclib más fulvestrant en la población de interés, descritas en las secciones de GPC y ETS.

Ensayo clínico de fase III MONALEESA-3. ClinicalTrials.gov ID: NCT02422615

El objetivo de este ECA de fase III, doble ciego, fue evaluar la eficacia y seguridad de ribociclib más fulvestrant en comparación con fulvestrant más placebo en pacientes con cáncer de mama avanzado, RH-positivo, HER2-negativo, que no habían recibido tratamiento previo o habían recibido hasta una línea de terapia endocrina previa para la enfermedad avanzada. El estudio fue patrocinado por Novartis.

Los pacientes fueron asignados al azar en una proporción de dos a uno a ribociclib (600 mg por vía oral al día; 3 semanas de tratamiento, 1 semana de descanso) más fulvestrant (500 mg de por vía intramuscular el día 1 de cada ciclo de 28 días, con una dosis adicional el día 15 del ciclo 1) o fulvestrant más placebo. La asignación aleatoria se estratificó por la presencia o ausencia de metástasis pulmonares o hepáticas (sí versus no) y la terapia endocrina previa (sin tratamiento previo para la enfermedad avanzada versus recibió hasta una línea de terapia endocrina para la enfermedad avanzada). El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, muerte o discontinuación por cualquier otro motivo. El desenlace principal fue la SLP y los desenlaces secundarios incluyeron la SG, la calidad de vida y la seguridad.

Para ser reclutados en el estudio, los pacientes tenían que tener cáncer de mama avanzado, definido como enfermedad metastásica o locorregionalmente³ recurrente no susceptible de tratamiento curativo. Además, los pacientes debían tener al menos una lesión medible según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés; versión 1.1) o una lesión ósea predominantemente lítica, con función adecuada de órganos y médula ósea y un estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* de 0 o 1. Los pacientes no eran elegibles si habían recibido tratamiento previo con quimioterapia para la enfermedad avanzada, fulvestrant o un inhibidor de CDK 4/6; si tenían cáncer de mama inflamatorio, enfermedad visceral sintomática o cualquier carga de enfermedad que hiciera que los pacientes no fueran elegibles para la terapia endocrina según el criterio del investigador; o si tenían arritmias cardíacas clínicamente significativas y/o enfermedad cardíaca no controlada.

Según los criterios pre-especificados, el análisis primario de SLP se debía realizar después de observar aproximadamente 364 eventos de SLP para detectar un HR de 0.67 con una potencia del 95 % y un nivel de significancia unilateral del 2.5 %. El análisis de SG se realizó mediante una prueba de rango logarítmico (*log-rank*) estratificada, a un nivel de significancia unilateral del 2.5 %, solo si el efecto en la SLP resultaba significativo. Para el

³ Restringido a una región localizada del cuerpo.

análisis de SG se determinó que se requerían 351 muertes para que el ensayo tuviera una potencia del 85 % para rechazar la hipótesis nula de que no hay diferencia en la SG entre los grupos del ensayo. Se planificaron dos análisis interinos y un análisis final de SG. El primer análisis interino basado en 120 eventos de muertes (en el momento del análisis de SLP, 34 % de eventos totales requeridos) y el segundo análisis interino basado en 263 eventos de muertes (75 % de los eventos totales requeridos). Se utilizó la función de gasto de Lan-DeMets con el límite de O'Brien-Fleming para controlar la multiplicidad (el umbral del valor de p para el primer análisis interno fue de 0.00013 y para el segundo de 0.01129). Los resultados finales del análisis de SG aún no se encuentran disponibles en la actualidad.

La calidad de vida se analizó utilizando el Cuestionario de Calidad de Vida (QLQ) - C30 V3.0 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC, por sus siglas en inglés).

Resultados

Un total de 726 mujeres posmenopáusicas fueron asignadas aleatoriamente a ribociclib más fulvestrant (n=484) o fulvestrant más placebo (n=242), representando esta la población del análisis de eficacia (población de intención a tratar). Un total de 444 de 726 pacientes (61 %) discontinuaron el tratamiento del estudio: 279 en el grupo ribociclib más fulvestrant (58 %) y 165 en el grupo fulvestrant más placebo (68 %). Los principales motivos de discontinuación fueron la progresión de la enfermedad (40 % y 59 %, respectivamente) y los eventos adversos (9 % y 4 %, respectivamente). Un paciente en cada grupo no recibió la medicación asignada, por lo que la población para el análisis de seguridad fue de 483 pacientes en el grupo ribociclib más fulvestrant y 241 pacientes en el grupo fulvestrant más placebo.

Las características basales de los participantes estaban bien balanceadas entre los brazos. La mediana de tiempo desde la asignación aleatoria hasta el corte de los datos fue de 20.4 meses. De los 726 participantes del estudio, 367 pacientes no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada, 345 pacientes habían recibido hasta una línea de terapia endocrina previa para la enfermedad avanzada y 14 pacientes no tenían datos sobre el estado de terapia endocrina previa. La mediana de la duración de la exposición al tratamiento del estudio fue de 15.8 meses para el brazo de ribociclib más fulvestrant versus 12.0 meses para el brazo de fulvestrant más placebo.

A continuación, se describen los resultados para los desenlaces de interés incluidos en la pregunta PICO del presente dictamen según cada una de las publicaciones de MONALEESA-3, que son: SG, eventos adversos y calidad de vida.

Slamon et al., 2018. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3 (Slamon et al. 2018)

Sobrevida global (resultados del primer análisis interino)

En este primer análisis interino de SG provisional planificado, los datos se encontraban inmaduros. Se observaron un total de 70 muertes (14.5 %) en el brazo de ribociclib más fulvestrant versus 50 (20.7 %) en el brazo de fulvestrant más placebo, con resultados que no cruzaron el límite de parada de O'Brien-Fleming preespecificado. El riesgo relativo (RR) calculado por el equipo técnico evaluador del IETSI fue de 0.7 (IC 95 %: 0.50 – 0.97, $p=0.034$)⁴.

Eventos adversos

Los eventos adversos de grado 3 informados en ≥ 10 % de los pacientes en cualquiera de los grupos (ribociclib más fulvestrant versus fulvestrant más placebo) fueron neutropenia (46.6 % versus 0 %) y leucopenia (13.5 % versus 0 %); el único evento de grado 4 informado en ≥ 5 % de los pacientes fue neutropenia (6.8 % frente a 0 %).

Los EA de QT prolongado (cualquier grado) ocurrieron en 6.2 % de pacientes que recibieron ribociclib más fulvestrant y 0.8 % de los pacientes que recibieron fulvestrant más placebo. Tres pacientes (0.6 %) en el brazo de ribociclib más fulvestrant y ningún paciente en el brazo de fulvestrant más placebo discontinuaron el tratamiento del estudio debido a un intervalo QT prolongado.

Los EA serios de cualquier grado ocurrieron en 138 (28.6 %) y 40 pacientes (16.6 %) en los brazos de ribociclib más fulvestrant y fulvestrant más placebo, respectivamente (RR 1.72, IC 95 %: 1.26 – 2.36; $p<0.001$; calculado por el equipo técnico evaluador del IETSI)⁵. Los EA serios notificados en ≥ 1 % de los pacientes (ribociclib más fulvestrant versus fulvestrant más placebo) fueron neumonía (1.9 % versus 0 %) y disnea (1.2 % versus 2.1 %).

Se notificaron reducciones de dosis de ribociclib o placebo en 183 (37.9 %) y 10 pacientes (4.1 %) en los brazos de ribociclib más fulvestrant y fulvestrant más placebo, respectivamente. La tasa de discontinuación debido a EA fue de 8.5 % (41/484) y 4.2 % (10/242), respectivamente (RR 2.05, IC 95 %, 1.04 – 4.01; $p=0.031$; calculado por el equipo técnico evaluador del IETSI)⁶.

⁴ Comando utilizado en STATA v 14.0: `csi 70 50 414 192`

⁵ Comando utilizado en STATA v 14.0: `csi 138 40 346 202`

⁶ Comando utilizado en STATA v 14.0: `csi 41 10 443 232`

Slamon et al., 2020. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer (Slamon et al. 2020)

Sobrevida global (resultados del segundo análisis interino)

Este análisis se basó en 275 muertes: 167 de 484 pacientes (34.5 %) que recibieron ribociclib más fulvestrant y 108 de 242 (44.6 %) que recibieron fulvestrant más placebo. La SG estimada a los 42 meses fue de 57.8 % en el grupo de ribociclib más fulvestrant y del 45.9 % en el grupo de fulvestrant más placebo, con un HR de 0.72 (IC 95 %: 0.57 a 0.92, $p=0.005$). Dado que el valor de p cruzó el límite de parada O'Brien-Fleming preespecificado para este análisis, los autores proclamaron una eficacia superior. En el momento de este análisis, no se alcanzó la mediana de SG en el grupo de ribociclib y la mediana de SG en el grupo de placebo fue de 40.0 meses. El RR calculado por el equipo técnico evaluador del IETSI fue de 0.77 (IC 95 %: 0.64 – 0.93, $p=0.008$)⁷.

Análisis de subgrupos según la línea de tratamiento

El análisis de subgrupos según la línea de tratamiento no se realizó en la población de intención a tratar, sino que excluyó los datos de 14 pacientes quienes, según lo descrito por los autores, no tenían datos sobre el estado de terapia endocrina previa. Con ello, los resultados mostraron ausencia de diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de muerte entre los pacientes tratados con ribociclib más fulvestrant y fulvestrant más placebo, en los pacientes que recibieron el tratamiento como terapia de primera línea (HR 0.70; IC 95 %: 0.48 a 1.02; no se reportó el valor de p) y segunda línea (HR 0.73; IC 95 %: 0.53 a 1.00; no se reportó el valor de p), respectivamente.

Fasching et al., 2020. Ribociclib plus fulvestrant for advanced breast cancer: Health-related quality-of-life analyses from the MONALEESA-3 study (Fasching et al. 2020)

Calidad de vida

El porcentaje de pacientes que completaron el cuestionario EORTC QLQ-C30 al inicio del estudio fue de 92.1 % en el grupo de ribociclib más fulvestrant y 93.4 % en el grupo de fulvestrant más placebo, y >90 % y ≥ 80 %, respectivamente, a partir de la primera evaluación posterior al inicio del estudio y durante el primer año de tratamiento. No se precisa el porcentaje de datos perdidos después del primer año de tratamiento.

Los resultados no evidenciaron diferencias en el tiempo hasta el empeoramiento ≥ 10 % de la puntuación (con respecto al valor inicial) en ninguna de las subescalas del EORTC QLQ-C30 (salud global/calidad de vida, escalas funcionales y escalas sintomáticas).

⁷ Comando utilizado en STATA v 14.0: `csi 167 108 317 134`

Análisis crítico

Se evaluó la validez interna del estudio utilizando la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo para ECA de la Colaboración Cochrane versión 1.0 (Higgins and Sterne 2011).

Sesgo de selección. El riesgo de sesgo de selección fue incierto ya que los autores no describieron los métodos utilizados para la generación de la secuencia aleatoria ni para el ocultamiento de la secuencia de la asignación.

Sesgo de realización. Dado que el diseño del estudio fue doble ciego, existió una baja probabilidad de que los comportamientos relacionados a la salud por parte de los participantes o que la administración de las intervenciones sin protocolo por parte de los investigadores difiriera de manera sistemática entre los grupos de intervención. En consecuencia, el sesgo de realización fue considerado como bajo.

Sesgo de detección. El riesgo de sesgo de detección fue incierto ya que los autores no precisaron si la evaluación de los desenlaces se realizó de manera cegada.

Sesgo de desgaste. Dado que los análisis de SG de la población total del estudio se realizaron en la población de intención a tratar, es decir, en todos los pacientes inicialmente aleatorizados, y considerando que no se reportó pérdida del seguimiento en los pacientes del estudio, el riesgo de sesgo de desgaste para este análisis fue considerado bajo. De igual manera, el análisis de seguridad, si bien se realizó en los pacientes que habían recibido la medicación asignada, esto solo significó la exclusión de un solo paciente en cada grupo del estudio. En ese sentido, el riesgo de sesgo de desgaste para el análisis de seguridad fue considerado bajo. Con respecto al análisis de calidad de vida, se reportaron diferencias en la compleción del cuestionario EORTC QLQ-C30 en los grupos del estudio a partir de la primera evaluación post-basal (pérdida de datos: ≤ 10 % en el grupo ribociclib más fulvestrant y < 20 % en el grupo fulvestrant más placebo). Sin embargo, es vista de que una mayor proporción de pacientes tratados ribociclib más fulvestrant presentó información completa, contrario a lo que se esperaría debido a la mayor tasa de EA serios con esta intervención, el sesgo de sesgo de desgaste para el análisis de calidad de vida fue considerado bajo.

Sesgo de notificación. No se identificaron sesgos que surjan de una notificación selectiva de resultados asociada al uso de múltiples medidas de desenlaces o múltiples análisis de información. Esto debido a que el reporte de los hallazgos principales se realizó según el protocolo del estudio. En ese sentido, el sesgo de notificación fue considerado como bajo.

Otros sesgos. Dado que existe evidencia que muestra que el patrocinio de estudios de medicamentos por parte de la empresa fabricante produce resultados de eficacia más favorables que el patrocinio de otras fuentes, se valoró que el financiamiento del estudio MONALEESA-3 por parte de la empresa fabricante de ribociclib aumentó la probabilidad de sesgos a favor de ribociclib (*industry bias*) (Lundh et al. 2017).

El estudio MONALEESA-3 no responde directamente a la pregunta PICO de interés del presente dictamen, ya que no evaluó la eficacia y seguridad de ribociclib más fulvestrant versus el comparador de interés del presente dictamen (anastrozol o exemestano), sino que evaluó el uso de ribociclib más fulvestrant versus fulvestrant más placebo.

Con respecto a los resultados de SG en MONALEESA-3, en el segundo análisis interino se observa que el riesgo de mortalidad en los pacientes tratados con ribociclib más fulvestrant se redujo en un 28 % (IC 95 %: 8 % a 43 %)⁸ en comparación con aquellos tratados con fulvestrant más placebo. Sin embargo, en vista de la inmadurez de los datos (la mediana de la SG aún no se había alcanzado en el grupo de ribociclib) y la gran incertidumbre en los efectos observados (amplio intervalo de confianza), no es posible realizar una conclusión categórica con respecto al beneficio clínico de ribociclib más fulvestrant en la población de interés. Esto debido a que existe evidencia que sugiere que el efecto observado en los análisis interinos o ensayos clínicos truncados se asocia con una sobreestimación de aproximadamente 30 % en comparación con el efecto observado en los análisis finales o ensayos clínicos a término (RR 0.71, IC 95 %: 0.65 – 0.77) (Bassler et al. 2010). Lo antes mencionado significaría que, si el RR de un ECA truncado es de 0.77, como es el caso del RR calculado por nuestro equipo evaluador para MONALEESA-3, el RR del ECA no truncado sería de 1.00 a 1.19; es decir, no existiría diferencia significativa en el riesgo de muerte entre ribociclib más fulvestrant y fulvestrant más placebo. Similar efecto tendría el ajuste por sobreestimación en el HR encontrado en el estudio. Con ello, y de manera conservadora, con los datos preliminares de SG de MONALEESA-3, no es posible asumir una prolongación de la vida con ribociclib más fulvestrant en comparación con fulvestrant más placebo.

Con respecto a los resultados de seguridad, se observó que los pacientes tratados con ribociclib más fulvestrant tuvieron aproximadamente dos veces el riesgo de EA serios y EA que llevaron a la discontinuación del tratamiento en comparación con el grupo que recibió fulvestrant más placebo. Así, se concluye que la combinación ribociclib más fulvestrant presenta un perfil de seguridad desfavorable en comparación con fulvestrant más placebo.

⁸ Basado en el HR reportado en el estudio.

Finalmente, con respecto a la calidad de vida, los resultados de MONALEESA-3 sugieren ausencia de diferencias en los puntajes del cuestionario EORTC QLQ-C30 entre los pacientes tratados con ribociclib más fulvestrant y aquellos tratados con fulvestrant más placebo. Así, se concluye que el uso de ribociclib más fulvestrant no brinda un beneficio clínico en términos de calidad de vida en comparación con fulvestrant más placebo en la población de interés de la pregunta PICO.

De este modo, los resultados de MONALEESA-3 no permiten determinar un beneficio neto con ribociclib más fulvestrant en comparación con fulvestrant más placebo, en mujeres posmenopáusicas con CMM, RH-positivo y HER2-negativo, sin tratamiento previo o con una línea previa de terapia endocrina para enfermedad metastásica, por las siguientes razones: i) los resultados disponibles de SG aún son preliminares y requieren de un mayor seguimiento para determinar si realmente existe un beneficio en la prolongación de la vida de los pacientes, ii) los resultados muestran que ribociclib más fulvestrant no mejora la calidad de vida de los pacientes y, iii) los resultados muestran que ribociclib más fulvestrant aumenta significativamente el riesgo de EA serios y discontinuación debido a EA asociados a la medicación.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de ribociclib más fulvestrant, en comparación con anastrozol y exemestano, en mujeres posmenopáusicas con CMM, RH-positivo y HER2-negativo, sin tratamiento previo o con una línea previa de terapia endocrina para enfermedad metastásica. Los desenlaces de interés fueron la sobrevida global, los eventos adversos y la calidad de vida. Como parte del proceso de evaluación, se realizó una búsqueda sistemática de evidencia científica que respondiera directa o indirectamente a la pregunta PICO de interés. También se revisaron GPC y ETS que brindaran información relevante con respecto a la pregunta PICO.

De este modo, se identificaron dos GPC elaboradas por la ESMO (Cardoso et al. 2020) y la NCCN (NCCN 2020), una ETS realizada por la CADTH (CADTH 2020), y un ECA de fase III: MONALEESA-3 (Slamon et al. 2018; Slamon et al. 2020; Fasching et al. 2020). El estudio MONALEESA-3 no responde directamente a la pregunta PICO de interés, ya que evaluó el uso de ribociclib más fulvestrant en comparación con fulvestrant solo, y no versus el comparador de interés del presente dictamen (anastrozol o exemestano).

Fulvestrant no se incluyó como comparador para la pregunta PICO en este dictamen porque no constituye una mejor alternativa frente a la terapia endocrina disponible en EsSalud. Una evaluación previa del IETSI mostró que, según la evidencia disponible, fulvestrant no es diferente de exemestano (un IA disponible en la institución), en términos de calidad de vida y eventos adversos. Además, no se identificó evidencia que permitiera realizar conclusiones sobre la SG. Por lo tanto, fulvestrant no fue aprobado y no está disponible en la institución (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 050-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016) (IETSI-EsSalud 2016). Una búsqueda sistemática de literatura actualizada, con fecha 07 de enero de 2021, no identificó mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad comparativa de fulvestrant solo versus exemestano que la presentada en dicho dictamen.

Con respecto a las GPC, ambas recomiendan el uso de ribociclib más fulvestrant, anastrozol y exemestano, como opciones de tratamiento de primera y segunda línea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, RH-positivo y HER2-negativo. Sin embargo, existen diferencias en cuanto al nivel de la evidencia con la que se calificó la recomendación. La ESMO gradó la recomendación para ribociclib más fulvestrant, anastrozol y exemestano como nivel de evidencia I (evidencia de al menos un ECA grande de buena calidad metodológica o metanálisis de ECA bien realizados sin heterogeneidad) y grado de recomendación A (fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, muy recomendable), mientras que la NCCN gradó la recomendación de

ribociclib más fulvestrant con un nivel de evidencia más alto (categoría 1: basado en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada) comparado con la recomendación de exemestano y anastrozol (categoría 2A: basado en evidencia de bajo nivel; existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada). Ambas recomendaciones se basaron en los resultados del ECA MONALEESA-3, por lo que estas diferencias en la gradación de las recomendaciones se asocian con el juicio de los miembros elaboradores de las guías. En cuanto a la recomendación para el uso de anastrozol y exemestano, la ESMO no especificó la evidencia que sustentaba su recomendación, mientras que la NCCN basó su recomendación en evidencia que compara directamente estos fármacos y que muestra una efectividad similar en mujeres posmenopáusica con cáncer de mama metastásico (Campos et al. 2009).

Con respecto a la ETS de la CADTH, esta tuvo la limitación de basarse principalmente en la eficacia y seguridad comparativa de ribociclib más fulvestrant y fulvestrant solo. Con respecto a otros comparadores relevantes, la CADTH concluyó que no existía evidencia directa que permitiera determinar el beneficio clínico de ribociclib más fulvestrant versus anastrozol y exemestano, y que los análisis indirectos presentados por la compañía farmacéutica que produce ribociclib no proporcionaban resultados confiables debido a la gran heterogeneidad entre los ensayos clínicos. En cuanto a la evidencia evaluada, la CADTH valoró que existía beneficio clínico con el uso de ribociclib más fulvestrant en comparación con fulvestrant solo, en términos de SLP (un desenlace subrogado que en la actualidad no ha demostrado predecir la SG) y SG (basado en un análisis interino como se describe más adelante), sumado a un perfil de seguridad manejable, aunque significativo y ningún deterioro en la calidad de vida. En cuanto al análisis de costo-efectividad, ribociclib más fulvestrant no resultó una tecnología sanitaria costo-efectiva en comparación con fulvestrant solo (que es una tecnología sanitaria incluso más costosa que los inhibidores de aromatasas) para el sistema sanitario canadiense. Debido a ello, la CADTH optó por realizar una recomendación condicionada a una mejora en el nivel de costo-efectividad del medicamento, es decir, una reducción en el precio de ribociclib. Esto quiere decir que, incluso para un país de altos ingresos como Canadá, el alto precio de ribociclib no justifica el beneficio neto atribuido al medicamento.

El estudio MONALEESA-3 es un ECA de fase III, doble ciego, que evaluó la eficacia y seguridad de ribociclib más fulvestrant en comparación con fulvestrant más placebo en pacientes con cáncer de mama avanzado con RH-positivo, HER2-negativo, que no habían recibido tratamiento previo o habían recibido hasta una línea de terapia endocrina previa para la enfermedad avanzada. Los resultados de sobrevida global disponibles a la fecha corresponden a un segundo análisis interino y muestran una reducción del 28 % en el riesgo

de muerte en los pacientes tratados con ribociclib más fulvestrant en comparación con fulvestrant más placebo. Sin embargo, es conveniente mencionar que estos resultados son aún preliminares, ya que se realizaron con el 75 % de los eventos requeridos para el análisis final y aún no se alcanzaba la mediana de sobrevida global en el grupo de ribociclib más fulvestrant. En ese sentido, no es posible atribuir confiablemente la prolongación de la SG al uso de ribociclib más fulvestrant; dado que existe evidencia que indica que los resultados observados en los análisis interinos o ensayos truncados sobreestiman el efecto del tratamiento en un 30 % con respecto a los análisis finales o ensayos a término (Bassler et al. 2010). Así, de una manera conservadora, para el caso específico de MONALEESA-3, se esperaría que la reducción del 28 % en el riesgo de muerte observada en el segundo análisis interino se aminore y muestre ausencia de diferencias en el análisis final. En otras palabras, el efecto del tratamiento observado en el segundo análisis interino de MONALEESA-3 no es lo suficientemente grande como para atribuir confiablemente un beneficio con ribociclib más fulvestrant en términos de una mayor sobrevida global. Con todo ello, los resultados disponibles de sobrevida global de MONALEESA-3 son aún inciertos y se requiere de los resultados finales del estudio para realizar conclusiones definitivas.

Con respecto a los resultados de calidad de vida en MONALEESA-3, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la calidad de vida en los pacientes tratados con ribociclib más fulvestrant y fulvestrant más placebo. En ese sentido, el estudio no mostró beneficio en términos de una mejor calidad de vida. Por el contrario, con respecto a la seguridad del tratamiento, se observó una mayor tasa de eventos adversos serios y de discontinuación debido a eventos adversos en el grupo tratado con ribociclib más fulvestrant.

De este modo, los resultados de MONALEESA-3 no permiten determinar el beneficio neto con el uso de ribociclib más fulvestrant, en comparación con fulvestrant más placebo, por las siguientes razones: i) los resultados disponibles de SG son aún preliminares (corresponden a análisis interinos) y requieren de un mayor seguimiento (resultados del análisis final de SG) para determinar si realmente existe beneficio en la prolongación de la vida de los pacientes, más aun por la modesta reducción en el riesgo de mortalidad y la gran incertidumbre en las estimaciones reportadas (amplio intervalo de confianza, con valores cercanos al valor de la no diferencia), ii) los resultados muestran que ribociclib más fulvestrant no mejora la calidad de vida de los pacientes y, iii) los resultados muestran que ribociclib más fulvestrant aumenta significativamente el riesgo de EA serios y discontinuación debido a EA asociados a la medicación.

Debido a la incertidumbre en la relación de riesgo-beneficio con ribociclib más fulvestrant en comparación con anastrozol y/o exemestano, (dada principalmente por la ausencia de evidencia que responda directamente a la pregunta PICO establecida en el presente dictamen), no es posible justificar la inversión requerida para financiar esta tecnología sanitaria en la institución, que corresponde aproximadamente entre 46 y 183 veces el costo del tratamiento con las opciones disponibles actualmente en EsSalud (estimación basada solo en costos de medicamentos). En ese sentido, la aprobación de uso de ribociclib más fulvestrant no sería una decisión costo-oportuna, debido a la disponibilidad de tratamientos efectivos y con perfiles de seguridad aceptables en la institución (anastrozol y exemestano); los cuales son recomendados en las GPC internacionales más recientes para el tratamiento de primera y segunda línea de mujeres posmenopáusicas con CMM, RH-positivo y HER2-negativo. Se requieren estudios para resolver el alto nivel de incertidumbre acerca del beneficio clínico neto de ribociclib más fulvestrant en lo referente a desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como son la SG, la calidad de vida y los eventos adversos, frente a las alternativas actualmente disponibles en EsSalud.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad sobre la eficacia y seguridad de ribociclib más fulvestrant, en comparación con anastrozol y exemestano, en mujeres posmenopáusicas con CMM, RH-positivo y HER2-negativo, sin tratamiento previo o con una línea previa de terapia endocrina para enfermedad metastásica.
- La evidencia clave para evaluar el uso de ribociclib en combinación con fulvestrant en la población de interés proviene de MONALEESA-3, un ECA de fase III, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos.
- El estudio MONALEESA-3 tuvo la limitación de no responder directamente a la pregunta PICO de interés, ya que evaluó el uso de ribociclib más fulvestrant en comparación con fulvestrant solo, y no versus el comparador de interés del presente dictamen (anastrozol o exemestano). Cabe señalar que el uso de fulvestrant como monoterapia no está aprobado en EsSalud porque no se ha demostrado que sea diferente del exemestano, en términos de calidad de vida y eventos adversos en pacientes posmenopáusicas con CMM, RH-positivo y tratamiento endocrino previo, y no hay evidencia que permita generar conclusiones definitivas respecto a la sobrevida global (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 050-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016).
- Los resultados de MONALEESA-3 no permiten determinar un beneficio neto con ribociclib más fulvestrant en comparación con fulvestrant más placebo por las siguientes razones: i) los resultados disponibles de SG son aún preliminares (corresponden a análisis interinos) y requieren de un mayor seguimiento (resultados del análisis final de SG) para determinar si realmente existe un beneficio en la prolongación de la vida de los pacientes, más aun en vista de una modesta reducción en el riesgo de mortalidad y una gran incertidumbre en las estimaciones reportadas (amplio intervalo de confianza, con valores cercanos al valor de la no diferencia), ii) los resultados muestran que ribociclib más fulvestrant no mejora la calidad de vida de los pacientes y, iii) los resultados muestran que ribociclib más fulvestrant aumenta significativamente el riesgo de EA serios y discontinuación debido a EA asociados a la medicación.
- Debido a la incertidumbre en la relación de riesgo-beneficio con ribociclib más fulvestrant, en comparación con anastrozol y/o exemestano, dada principalmente por la ausencia de evidencia que responda directamente a la pregunta PICO

establecida en el presente dictamen, la aprobación de uso de ribociclib más fulvestrant no sería una decisión costo-oportuna; dada la disponibilidad de tratamientos efectivos, con perfiles de seguridad aceptables y menos costosos en la institución (anastrozol y exemestano), los cuales son recomendados en las GPC internacionales más recientes para la población de interés del presente dictamen.

- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de ribociclib más fulvestrant en mujeres posmenopáusicas con CMM, RH-positivo y HER2-negativo, sin tratamiento previo o con una línea previa de terapia endocrina para enfermedad metastásica.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda el uso de anastrozol y exemestano, actualmente disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, como esquemas de tratamiento para pacientes posmenopáusicas con CMM, RH-positivo y HER2-negativo, sin tratamiento previo o con una línea previa de terapia endocrina para enfermedad metastásica. Los médicos especialistas, de conocer mejores alternativas a las existentes en el mercado peruano para este tipo de procedimientos, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI, en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Cancer Society. 2020a. "Survival Rates for Breast Cancer." <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html>.

American Cancer Society. 2020b. "Treatment of Stage IV (Metastatic) Breast Cancer." <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/treatment-of-breast-cancer-by-stage/treatment-of-stage-iv-advanced-breast-cancer.html>.

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.

Breastcancer.org. 2020. "Metastatic Breast Cancer." https://www.breastcancer.org/symptoms/types/recur_metast.

CADTH. 2020. "Final Recommendation for Ribociclib plus Fulvestrant 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. Apro, 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.

DIGEMID - MINSA. 2020. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." Accessed December 6. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

European Medicines Agency. 2020. "Find Medicines." Accessed December 6. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

Fasching, Peter A., J. Thaddeus Beck, Arlene Chan, Michele De Laurentiis, Francisco J. Esteva, Guy Jerusalem, Patrick Neven, et al. 2020. "Ribociclib plus Fulvestrant for Advanced Breast Cancer: Health-Related Quality-of-Life Analyses from the MONALEESA-3 Study." *Breast* 54: 148–54. doi:10.1016/j.breast.2020.09.008.

Higgins, Julian PT, and Jonathan Sterne. 2011. "Chapter 8: Assessing Risk of Bias in Included Studies." In *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (Updated March 2011)*, edited by The Cochrane Collaboration. Chichester, UK.

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 Esteroideos." *Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 050—SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016*. Lima, Perú.

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

Joe, Bonnie N. 2020. "Clinical Features, Diagnosis, and Staging of Newly Diagnosed Breast Cancer." Edited by Harold J Burstein and Sadhna R Vora. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate. www.uptodate.com.

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.

Ma, Cynthia X, and Joseph A Sparano. 2020. "Treatment Approach to Metastatic Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer: Endocrine Therapy and Targeted Agents." Edited by Daniel F Hayes and Sadhna R Vora. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate.

Mayer, Ingrid A. 2020. "Systemic Treatment for Metastatic Breast Cancer: General Principles." Edited by Harold J Burstein and Sadhna R Vora. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate. www.uptodate.com.

NCCN. 2020. "NCCN Guidelines: Breast Cancer. Version 6.2020 - September 8,2020." <https://www.nccn.org/>.

NICE. 2019. "Ribociclib with Fulvestrant for Treating Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Advanced Breast Cancer. [Www.Nice.Org.Uk/Guidance/Ta593](http://www.nice.org.uk/Guidance/Ta593)." <https://www.nice.org.uk/guidance/TA593>.

Sistema SAP - EsSalud. 2020. "Sistema Informático SAP - EsSalud."

Slamon, Dennis J., Patrick Neven, Stephen Chia, Peter A. Fasching, Michelino De Laurentiis, Seock-Ah Im, Katarina Petrakova, et al. 2020. "Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer." *New England Journal of Medicine* 382 (6): 514–24. doi:10.1056/nejmoa1911149.

Slamon, Dennis J., Patrick Neven, Stephen Chia, Peter A. Fasching, Michelino De Laurentiis, Seock Ah Im, Katarina Petrakova, et al. 2018. "Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3." *Journal of Clinical Oncology* 36 (24): 2465–72. doi:10.1200/JCO.2018.78.9909.

SMC. 2019. "Ribociclib 200mg Film-Coated Tablets (Kisqali ®). SMC2198." www.scottishmedicines.org.uk.

U.S. Food and Drug Administration. 2020. "FDA Approved Drug Products." Accessed December 6. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed		Resultado
	Fecha de búsqueda: 20 de noviembre de 2020		
Estrategia	#1	Ribociclib[Supplementary Concept] OR Ribociclib[tiab] OR Kisqali[tiab]	398
	#2	Fulvestrant[Mesh] OR Fulvestrant[tiab] OR Faslodex[tiab]	3250
	#3	#1 AND #2	67

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library		Resultado
	Fecha de búsqueda: 20 de noviembre de 2020		
Estrategia	#1	Ribociclib:ti,ab,kw	196
	#2	Kisqali:ti,ab,kw	9
	#3	#1 OR #2	197
	#4	MeSH descriptor: [Fulvestrant] explode all trees	245
	#5	Fulvestrant:ti,ab,kw	727
	#6	Faslodex:ti,ab,kw	124
	#7	#4 OR #5 OR #6	739
	#8	#3 AND #7	45

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS		Resultado
	Fecha de búsqueda: 20 de noviembre de 2020		
Estrategia	#1	(Ribociclib OR Kisqali) AND (MH Fulvestrant OR Fulvestrant OR Faslodex) [Words]	0