

Ribociclib en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico

Eficacia y Seguridad

Ribociclib en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Eficacia y Seguridad.

Valle Corpas, Margarita

Ribociclib en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Margarita Valle Corpas, Ruth Ubago Pérez. – Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2018.

30 p; 24 cm. (Serie: Síntesis de evidencia: medicamentos)

ISBN: 978-84-17163-15-0

1. Cáncer de mama / Farmacoterapia. 2. Inhibidores CDK4/6 3. Síntesis de la evidencia I. Ubago Pérez, R II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Edita: **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

www.aetsa.org

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio Arena 1. Planta baja.

41020, Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-17163-15-0

Cita sugerida: Valle Corpas M, Ubago Pérez R. Ribociclib en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Eficacia y seguridad. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2018.

Autoría

Margarita Valle Corpas. *Farmacéutica Interna Residente de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario San Cecilio (Granada).*

Ruth Ubago Pérez. *Doctora en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.*

Contribución de los autores:

MVC y RUP han llevado a cabo el planteamiento de la pregunta de investigación y la búsqueda bibliográfica. Han realizado la selección de estudios, la valoración de la calidad metodológica de los estudios incluidos, extracción de datos, síntesis e interpretación de los resultados, así como el establecimiento de los puntos claves del informe.

Los autores han revisado y aprobado el informe final.

Conflicto de interés:

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Índice.....	4
1. Medicamento/Descripción/ Indicación autorizada.....	5
2. Descripción de la enfermedad.....	6
3. Tratamiento de referencia de la patología.....	7
4. Evaluación de la eficacia y seguridad.....	10
4.1. Metodología.....	10
4.2. Resultados de eficacia y seguridad.....	11
4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia.....	20
5. Puntos clave.....	25
6. Referencias.....	26
7. Anexos.....	29

Los informes “síntesis de evidencia: medicamentos” proporcionan una revisión rápida de la evidencia sobre determinados fármacos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país. También, sobre fármacos comercializados con anterioridad para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso. Se enfocan principalmente a medicamentos de ámbito hospitalario y tienen como objetivo servir como herramienta de ayuda a profesionales y grupos implicados en la evaluación y posicionamiento terapéuticos de estos fármacos.

1. Medicamento/Descripción/ Indicación autorizada

En junio de 2017, ribociclib (Kisqali®) recibió la opinión positiva de la *European Medicines Agency* (EMA)¹ para el tratamiento de pacientes adultas postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor hormonal (ER) positivo y negativo para el factor de crecimiento de tipo epidérmico humano 2 (HER2).

Tabla 1. Características del medicamento evaluado².

Nombre genérico (nombre comercial). Código ATC	Ribociclib (Kisqali®). L01XE42.
Mecanismo de acción	Ribociclib es un inhibidor de las quinasas dependientes de ciclina (CDK) 4 y 6. Estas quinasas son activas tras su unión a la ciclina D y juegan un papel crucial en las vías de señalización que conducen a la proliferación celular en el cáncer de mama. El complejo D-CDK4/6 regula el ciclo celular mediante fosforilación de la proteína del retinoblastoma (pRb).
Indicaciones aprobadas (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	En combinación con un inhibidor de la aromatasa (IA) ribociclib está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor hormonal positivo y negativo para el factor de crecimiento de tipo epidérmico humano 2 (HER2) como terapia endocrina inicial. (<i>European Medicines Agency</i> , 22/6/2017).
Posología recomendada	600 mg (3 comprimidos recubiertos de 200 mg) una vez al día durante 21 días cada 4 semanas.
Vía de administración	Vía oral.
Presentación	Comprimidos recubiertos de 200 mg.
Titular de la autorización de comercialización	Novartis Europharm Limited.

2. Descripción de la enfermedad

El cáncer de mama es una patología que afecta fundamentalmente a mujeres, aunque también se ve ocasionalmente en hombres. Anatómicamente se distinguen 2 tipos de cáncer: carcinoma *in situ*, cuando no se ha propagado hacia tejidos mamarios circundantes, y carcinoma infiltrante, cuando sí lo ha hecho. A su vez, dependiendo del lugar hacia donde prolifera el tumor, se pueden subdividir fundamentalmente en carcinoma ductal, cuando se origina en el conducto mamario, y carcinoma lobulillar, cuando se origina en los lobulillos productores de leche. La combinación de estas variantes da como resultado 4 tipos principales de cáncer, aunque existen otros minoritarios. El carcinoma ductal infiltrante es el más frecuente con un 80 % de los casos aproximadamente^{3,4}.

El cáncer de mama es el tumor maligno más común en mujeres en el mundo. En el año 2012 se diagnosticaron 1,67 millones de casos a nivel mundial, lo que supone un 25 % de los todos los cánceres en mujeres. En Europa, se diagnosticaron en el mismo año 354 000 cánceres de mama. En España el número de casos diagnosticados en mujeres en 2015 fue de 27 747, ocupando el cuarto lugar en cuanto a incidencia en la población general. En mujeres sigue siendo el cáncer más representado, con casi el 30 % de los casos. En 2012 murieron en España 6 075 pacientes a causa del cáncer de mama^{5,6,7}.

Aproximadamente un 5 % de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama presenta metástasis a distancia al diagnóstico, y se estima que un 30 % de las diagnosticadas en un estadio precoz experimentarán una recurrencia con metástasis. La mediana de supervivencia se sitúa en 2,8 años para las diagnosticadas *de novo* con metástasis y en 2,3 años tras sufrir una recaída con metástasis⁸. La expresión en las células tumorales de una serie de biomarcadores va a afectar al pronóstico de la enfermedad y va a condicionar el tratamiento de la misma. En base a esto los tumores se pueden clasificar en 4 grupos: receptor hormonal (ER) positivo y receptor HER2 negativo, ER positivo y HER2 positivo, ER negativo y HER2 positivo y triple negativo, representando un 60-65 %, 20-25 %, 10-12 % y 10-15 % del total respectivamente⁹. La supervivencia depende en gran medida de estos biomarcadores. En cáncer de mama localmente avanzado o metastásico la mediana de supervivencia se sitúa en los 3,0 años para el grupo ER positivo, HER2 negativo; en 3,1 años para los tumores HER2 positivo; y es menor en los tumores triple negativo con 1,9 años⁸.

3. Tratamiento de referencia de la patología

Para la identificación del tratamiento de referencia del cáncer de mama, se realizó una búsqueda (10 de julio de 2017) de guías de práctica clínica (GPC) publicadas en los últimos tres años en las siguientes bases de datos: *National Guideline Clearinghouse*, *Guidelines International Network (GIN)*, así como en las siguientes sociedades científicas de ámbito nacional e internacional. Se utilizaron términos libres.

- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM): (<http://www.seom.org/>).
- *European Society for Medical Oncology* (ESMO): (<http://www.esmo.org/>).
- *American Society of Clinical Oncology* (ASCO): (<http://www.asco.org/>).
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN): (<https://www.nccn.org/>).

El tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico ER positivo, HER2 negativo, depende del estado climatérico de las pacientes. En pacientes postmenopáusicas la primera línea de tratamiento se basa fundamentalmente en terapia endocrina con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa de tercera generación (anastrozol, letrozol o exemestano). La quimioterapia quedaría reservada para casos hormono-refractarios y para enfermedad de evolución rápida o sintomática que amenace la vida del paciente.

Se seleccionaron aquellas GPC que describían el tratamiento sistémico del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico ER positivo y HER2 negativo en pacientes postmenopáusicas y a continuación se describen las principales recomendaciones:

- ***NCCN Guidelines versión 3.2017. Invasive breast cancer, 2017¹⁰:***

En mujeres postmenopáusicas se recomienda como primera opción de tratamiento con categoría 1*: palbociclib + inhibidor de aromatasa, palbociclib + fulvestrant o ribociclib + inhibidor de aromatasa, fulvestrant, abemaciclib + fulvestrant; categoría 2A*: inhibidores de la aromatasa, exemestano, everolimus + exemestano, everolimus + fulvestrant, everolimus + tamoxifeno, tamoxifeno o toremifeno, megestrol, fluoximesterona, abemaciclib o etinilestradiol.

**Categoría 1: consenso general de que la intervención debe ser aplicada basado en evidencia de calidad alta.*

Categoría 2A: consenso general de que la intervención es apropiada basado en evidencia de calidad baja.

- ***ESMO 3rd International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC3), 2016¹¹:***

- La terapia endocrina es el tratamiento de elección en tumores positivos para el receptor de hormonas, incluso en presencia de enfermedad visceral, siempre que no exista crisis visceral o constancia de resistencia endocrina. Puede usarse tamoxifeno, un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant (nivel de la evidencia: 1A)*.
- La combinación de un inhibidor de la aromatasa no esteroideo y fulvestrant como primera línea de terapia en pacientes postmenopáusicas mejora significativamente tanto la supervivencia libre de progresión (SLP) como la supervivencia global (SG) comparado con un inhibidor de la aromatasa en monoterapia (nivel de evidencia: 2B)*.
- Tamoxifeno también puede combinarse con everolimus (nivel de evidencia: 2B)*.

AETSA 2018

- En mujeres postmenopáusicas la adición de palbociclib (inhibidor de la CDK4/6) a un inhibidor de la aromatasa como primera línea de tratamiento proporciona una mejora significativa en la SLP, con un perfil de toxicidad aceptable, siendo uno de las opciones de tratamiento de elección (nivel de la evidencia: 1A)*.

**Nivel de evidencia 1A: recomendación fuerte basada en evidencia de calidad alta. Nivel de evidencia 1B: recomendación fuerte basada en evidencia de calidad moderada. Nivel de evidencia 2B: recomendación débil basada en evidencia de calidad moderada.*

- **ASCO. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer, 2016¹²:**

- Las mujeres postmenopáusicas que no han recibido tratamiento para la enfermedad metastásica, deben ser tratadas con un inhibidor de la aromatasa no esteroideo (anastrozol o letrozol) como opción preferente (calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte)
- Además podrían recibir fulvestrant a altas dosis en combinación con un inhibidor de la aromatasa no esteroideo (calidad de la evidencia intermedia, recomendación moderada).
- Exemestano en combinación con everolimus puede usarse en mujeres postmenopáusicas con progresión durante el tratamiento con IA no esteroideos, antes o después del tratamiento con fulvestrant. Esta combinación de exemestano + everolimus no debe usarse en primera línea de tratamiento en pacientes con un período libre de enfermedad superior a 12 meses desde la terapia previa con IA no esteroideo o en pacientes *naïve* para terapia endocrina (calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte).
- Palbociclib asociado a un IA no esteroideo se puede usar en mujeres postmenopáusicas sin terapia previa para el cáncer de mama metastásico HR positivo. Palbociclib en combinación con fulvestrant puede ser usado en pacientes expuestas a terapia endocrina previa y al menos una línea de tratamiento con quimioterapia. (calidad de la evidencia intermedia, recomendación moderada).

- **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 2015¹³:**

- La terapia endocrina (TE) se recomienda como 1ª opción de tratamiento, quedando relegada la quimioterapia a pacientes que presenten progresión rápida de metástasis viscerales (evidencia de calidad alta, grado de recomendación A)*.
- La selección del agente óptimo para la TE depende del estado climatérico del paciente, existencia de terapia endocrina previa y comorbilidades.
- Como 1ª línea de tratamiento:
 - Anastrozol, letrozol y exemestano son superiores a tamoxifeno en SLP en pacientes sin TE previa o terapia con tamoxifeno en adyuvancia (evidencia de calidad alta, grado de recomendación A)*.
 - Letrozol + Palbociclib es superior a letrozol en monoterapia (evidencia de calidad moderada, grado de recomendación B)*.

**Grado de recomendación A: elevada certeza de que el beneficio neto de la intervención es elevado. Grado de recomendación B: elevada certeza de que el beneficio neto de la intervención es moderado o moderada certeza de que el beneficio neto de la intervención es moderado-elevado.*

- **Guía GEICAM de Práctica Clínica Para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico, 2015⁸:**

AETSA 2018

- En mujeres postmenopáusicas se recomienda, en primera línea, un inhibidor de la aromatasa de tercera generación (recomendación fuerte). En pacientes con una recaída en menos de un año durante el tratamiento adyuvante con inhibidores de la aromatasa, se recomienda tamoxifeno, fulvestrant a altas dosis o una combinación de everolimus y exemestano (recomendación débil). En las recaídas durante el tratamiento adyuvante después del año se debe valorar la reintroducción del régimen utilizado anteriormente (opiniones de expertos).

4. Evaluación de la eficacia y seguridad

4.1. Metodología

Para identificar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad de ribociclib, se realizó una búsqueda manual en el siguiente orden:

- En primer lugar, se buscó en la página web de la agencia reguladora europea (EMA) para la localización del *European Public Assessment Report* (EPAR), en el caso que ya estuviera publicado.

- Posteriormente, se realizó una búsqueda manual (fecha de búsqueda: 11 de julio 2017) en los sitios web de las agencias y organismos nacionales e internacionales de evaluación de tecnologías sanitarias como la Agencia Catalana de Información de la Salud, Evaluación y Calidad (AQuAS), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *French National Authority for Health* (HAS), *Ludwig Boltzmann Institut* (LBI), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), *National Health Care Institute* (ZIN), *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), *Norwegian Institute of Public Health* (NIPH), *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ). También se exploraron los buscadores de la Red Internacional de Agencias de ETS (*International Network of Agencies for HTA*, INAHTA). Se revisaron los documentos publicados en el último año.

Adicionalmente, se exploró la base de datos *Planned and Ongoing Projects* (POP database) que permite a las agencias de ETS europeas compartir información en relación a los proyectos planeados, en desarrollo y publicados en los tres últimos meses por cada agencia (el acceso está actualmente restringido a las agencias que colaboran en la red europea EUnetHTA).

- En último lugar y, en el caso que no se localice ningún informe susceptible de adopción (como ocurre en este caso), se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (EuroScan International Network), MEDLINE (a través de Pubmed) limitando a ensayos clínicos. Se revisaron los documentos publicados en los últimos dos años. Se utilizaron términos libres: *ribociclib AND breast cancer*.

- Finalmente, se buscó en el registro de estudios en desarrollo en la base de datos del U.S. *National Institutes of Health* (disponible en: <http://clinicaltrial.gov/>) para la localización de estudios que pudieran responder a las lagunas de conocimiento originadas.

Dos evaluadores realizaron la selección de los artículos, y llevaron a cabo la lectura crítica, extracción y análisis de los resultados.

Para evaluar la calidad metodológica de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹⁴.

En la siguiente tabla se especifican la población, el medicamento a evaluar, los comparadores óptimos, las variables de resultados y los diseños a considerar.

Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D)
(*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*).

Población	Pacientes adultas postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico ER positivo y HER2 negativo sin terapia endocrina previa.
Intervención	Ribociclib + letrozol.
Comparadores más apropiados	• Tamoxifeno (en caso de progresión a un inhibidor de la aromatasa). • Inhibidor de la aromatasa (en caso de progresión a tamoxifeno). • Palbociclib combinado con inhibidor aromatasa. • Fulvestrant a altas dosis.
Resultados de eficacia y seguridad	<u>Eficacia:</u> • Supervivencia global (SG). • Calidad de vida. • Supervivencia libre de progresión (SLP). • Tasa de respuesta. <u>Seguridad:</u> • Eventos adversos (EA) asociados al tratamiento. • Interrupción del tratamiento debido a EA asociados al tratamiento.
Diseño	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicionales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) o ensayos de intervención no aleatorizados (EINA), en su defecto.

Comentarios sobre el comparador:

En mujeres postmenopáusicas que no hayan sido tratadas para la enfermedad avanzada o metastásica la opción preferente son los inhibidores de la aromatasa o tamoxifeno, así como la combinación de palbociclib con un inhibidor de aromatasa (fármaco con el mismo mecanismo de acción que ribociclib y que recibió la autorización positiva por parte de la EMA en septiembre de 2016) cuyo Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) ha sido publicado por la Agencia Española del Medicamento (AEMPS)¹⁵.

4.2. Resultados de eficacia y seguridad

Se ha localizado un informe de evaluación de tecnologías sanitarias de *Ludwig Boltzmann Institut* (LBI)¹⁶ con la misma pregunta de investigación planteada en este informe (evaluación de eficacia y seguridad de ribociclib en pacientes adultas postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico). A pesar de que la pregunta de investigación del informe del LBI era similar a la planteada en nuestro informe, finalmente se decidió no adoptarlo debido a que la búsqueda bibliográfica no estaba actualizada (no se incluyeron por lo tanto los resultados actualizados del EPAR).

También se encontró un informe de evaluación en desarrollo de *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) sobre este fármaco en la indicación autorizada: *Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER-2 negative, locally advanced or metastatic breast cancer [TA496]*¹⁷ cuya publicación se preveía para

noviembre de 2017. Durante la etapa de finalización de este trabajo, NICE ha publicado su informe (diciembre 2017) cuyas principales recomendaciones son recogidas en este documento.

Se localizaron un total de 37 artículos (32 en *The Cochrane Library*, 3 en CRD y 2 en MEDLINE). Sin embargo, solo un estudio cumplió los criterios de selección establecidos en la pregunta PICO(D), correspondiente al ensayo clínico en fase III de ribociclib en combinación con letrozol para el tratamiento en mujeres postmenopáusicas del cáncer de mama HR-positivo, HER2-negativo avanzado o metastásico¹⁸. El informe EPAR² se empleó además para contrastar y completar la información de la publicación del ECA (aporta datos actualizados de SLP y SG).

Ensayo clínico MONALEESA-2^{2,18}

En la primera tabla se muestran las características del estudio (tabla 3) y a continuación se describen los resultados de eficacia (tablas 4-6 y figura 1). Finalmente los resultados de seguridad se explicitan en la tabla 7.

Tabla 3. Características del ensayo clínico MONALEESA-2.

Estudio	MONALEESA-2. Ribociclib en primera línea de cáncer de mama avanzado positivo para receptor de hormonas.
Diseño	Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego con comparador activo para evaluar eficacia y seguridad. Las pacientes fueron aleatorizadas 1:1 a recibir ribociclib + letrozol o placebo + letrozol hasta progresión, muerte o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó en función de la presencia o no de metástasis en hígado y/o pulmones.
Duración	El reclutamiento se realizó desde enero de 2014 a marzo de 2015.
Hipótesis	Superioridad. Ribociclib combinado con letrozol conseguirá aumentar la supervivencia libre de progresión al menos 4,43 meses (13,43 meses vs. 9 meses).
Grupo ribociclib + letrozol (n = 334)	Ribociclib 600 mg / 24 h durante 21 días y descansando 7 días + letrozol 2,5 mg/24 h de forma continua, hasta progresión o toxicidad inaceptable.
Grupo placebo + letrozol (n = 334)	Placebo una vez al día durante 21 días y descansando 7 días + letrozol 2,5 mg / 24 h de forma continua, hasta progresión o toxicidad inaceptable.
Variables evaluadas	Variable principal: - Supervivencia libre de progresión (SLP). Variables secundarias: - Supervivencia global (SG). - Tasa de respuesta global (parcial o completa). - Beneficio clínico (definido como la suma de la tasa de respuesta total y parcial, y enfermedad estable o respuesta no completa/enfermedad no progresiva ≥24 semanas). - Seguridad.

	Calidad de vida.
Descripción del análisis	El estudio se diseñó para detectar, al menos, una mejora en SLP correspondiente a una mediana de SLP de 13,43 meses (brazo experimental) vs. 9 meses (brazo control), con una potencia del 93,5% [<i>Hazard Ratio</i> (HR): 0,67 con test de una cola alfa de 0,025]. Para el análisis principal de SLP, se requerían 302 eventos de progresión o muerte, por lo que se calculó un tamaño de muestra de 650 pacientes (se incluyeron 334 pacientes en cada grupo de tratamiento). La estimación de los HR se efectuó según el modelo estratificado de regresión de Cox. El análisis de las variables de eficacia fue por intención de tratar. El análisis de seguridad tuvo en cuenta aquellos pacientes que habían recibido al menos una dosis de tratamiento y tenían al menos una valoración de seguridad tras la situación basal. Para el análisis intermedio preespecificado de SLP se requerían 211 pacientes con progresión o muerte. La superioridad de ribociclib + letrozol vs. placebo + letrozol se definió como una HR $\leq 0,56$, $p < 1,29 \times 10^{-5}$ (análisis de enero 2016).
Criterios de Inclusión	Mujeres adultas postmenopáusicas, con cáncer de mama avanzado ER positivo, HER2 negativo, enfermedad localmente recurrente o metastásica, sin tratamiento previo con terapia anticancerosa para enfermedad avanzada, presencia de enfermedad medible según los criterios RECIST o enfermedad ósea solo, ECOG 0-1, función medular adecuada. Fueron incluidas pacientes que hubieran recibido terapia adyuvante o neoadyuvante. Si la terapia neoadyuvante o adyuvante previa incluyó letrozol o anastrozol, el intervalo libre de enfermedad debió ser superior a 12 meses desde la finalización del tratamiento hasta la aleatorización. Los pacientes que recibieron ≤ 14 días de letrozol o anastrozol para la enfermedad avanzada antes de la aleatorización fueron elegibles. Cualquier terapia antineoplásica neoadyuvante anterior debió suspenderse al menos 5 semividas o 7 días antes de la aleatorización.
Criterios de Exclusión	Pacientes que hubieran recibido alguna terapia anticancerosa sistémica (incluida la terapia hormonal y la quimioterapia) para el cáncer de mama avanzado, historia de alteración o disfunción cardíaca, alteración función gastrointestinal, uso concomitante de fármacos que prolonguen el intervalo QT.
Características basales grupo ribociclib + letrozol (n = 334) vs. placebo + letrozol (n = 334)	Edad mediana (años): 62 vs. 63. Raza (%): Blanca: 80,5 vs. 83,8.

	Asiática: 8,4 vs. 6,9. Negra: 3,0 vs. 2,1. Otra o desconocida: 8,1 vs. 7,2. ECOG (%): 0: 61,4 vs. 60,5. 1: 38,6 vs. 39,5. Estadio de la enfermedad al inicio del estudio (%): III: 0,3 vs. 0,9. IV: 99,7 vs. 99,1. Receptor de hormonas (%): Receptor de estrógenos positivo: 99,4 vs. 99,7. Receptor de progesterona positivo: 81,1 vs. 83,2. Intervalo libre de enfermedad (%): Diagnóstico reciente: 34,1 vs. 33,8. Enfermedad existente: 65,9 vs. 66,2. ≤ 12 meses: 1,2 vs. 3,0. < 12 a ≤ 24 meses: 4,2 vs. 4,5. > 24 meses: 60,5 vs. 58,4. Desconocido: 0 vs. 0,3. Tratamiento previo (%): Quimioterapia neoadyuvante o adyuvante: 43,7 vs. 43,4. Terapia endocrina neoadyuvante o adyuvante: 52,4 vs. 51,2. Anastrozol: 14,1 vs. 12,6. Exemestano: 5,7 vs. 7,5. Goserelina: 1,8 vs. 0,9. Letrozol: 10,2 vs. 7,5. Tamoxifeno: 41,9 vs. 43,4. Otros: 0,6 vs. 1,2. Número de lugares con metástasis (%): 0: 0,6 vs. 0,3. 1: 29,9 vs. 35,0. 2: 35,3 vs. 30,8. ≥ 3: 34,1 vs. 33,8. Localización de las metástasis: (%) Mama: 2,4 vs. 3,3. Hueso: Exclusivo en hueso: 20,7 vs. 23,4. Junto con otra localización metástasis: 73,7 vs. 73,1. Visceral: 59,0 vs. 58,7. Hígado: 17,7 vs. 21,9. Pulmón: 45,8 vs. 44,9. Otras: 6,6 vs. 5,4. Nódulos linfáticos: 39,8 vs. 36,8. Otras: 10,5 vs. 6,6.
Seguimiento	Corte enero 2016 (análisis intermedio SLP). Corte junio 2016, mediana de seguimiento 20,1 meses. (primera actualización). Enero 2017 (segunda actualización SLP) (SG).

	En relación a SG se establecieron cuatro análisis: tras 76 (análisis intermedio SLP), 120 (análisis final SLP), 300 y 400 eventos.
--	--

Tabla 4. Resultados de eficacia para la variable SLP del ensayo clínico MONALEESA-2.

Resultado	Análisis intermedio de SLP* (datos de 29-Enero-2016)		Segunda actualización del análisis de SLP* (datos de 02-Enero-2017)	
	Ribociclib + letrozol (n = 334)	Placebo + letrozol (n = 334)	Ribociclib + letrozol (n = 334)	Placebo + letrozol (n = 334)
Número de eventos de SLP, n (%)	93 (27,8)	150 (44,9)	140 (41,9)	205 (61,4)
Progresión	89 (26,6)	150 (44,9)	135 (40,4)	204 (61,1)
Muerte tras progresión	4 (1,2)	0	5 (1,5)	1 (0,3)
Censurados, n (%)	241 (72,2)	184 (55,1)	194 (58,1)	129 (38,6)
Mediana de SLP (meses)	NA	14,7	25,3	16,0
(IC 95 %)	(19,3—NA)	(13,0—16,5)	(23,0—30,3)	(13,4—18,2)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,556 (0,429—0,720)		0,568 (0,457—0,704)	
Valor p	3,29x10 ⁻⁶		9,63x10 ⁻⁸	

*Datos del análisis de SLP evaluada por el investigador². Enero 2016 (12 meses); enero 2017 (24 meses).

NA: no alcanzada.

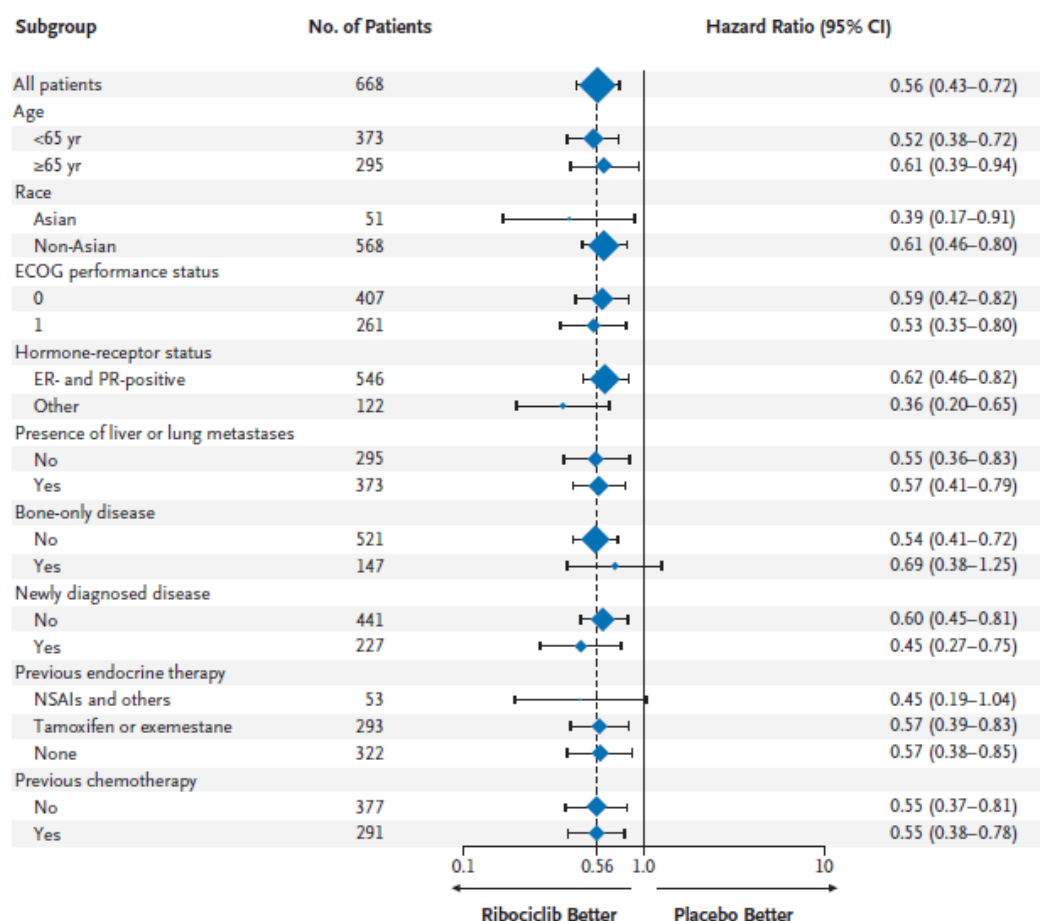
Después de 12 meses (enero 2016), la tasa de SLP fue de 72,8 % (IC 95 % 67,3 — 77,6) en el brazo de ribociclib y de 60,9 % (IC 95 % 55,1 — 66,2) en el brazo placebo; a los 18 meses (junio 2016) esta fue de 63,0 % (IC 95 % 54,6 — 70,3) y 42,2% (IC 95 % 34,8 — 49, 5), respectivamente.

Se realizó una primera actualización de la SLP (correspondiente a los datos de 22 de junio de 2016). Este análisis se basó en 297 eventos de SLP. La mediana de seguimiento fue de 20,1 meses. La mediana de SLP en el grupo ribociclib + letrozol fue de 22,4 meses (IC 95 %: 20,8 — NE) y de 15,3 meses (IC 95 %: 13,4 — 16,7) en el grupo placebo + letrozol, con un HR = 0,559 (IC 95 %: 0,443 — 0,706, $p = 3,73 \times 10^{-7}$). Posteriormente, estos resultados se actualizaron a enero de 2017 (ver tabla 4), donde la combinación ribociclib + letrozol aumentó en 9,3 meses la mediana de SLP frente a letrozol.

Por otra parte, se realizó una evaluación ciega de los datos de enero de 2016 y de la primera actualización del análisis de SLP (junio de 2016) por un comité de revisión independiente en el que se reafirmó el resultado para SLP, obteniendo un HR 0,592 (IC 95 %: 0,421-0,852; $p = 0,002$) con corte en enero de 2016 y en junio de 2016 obteniendo un HR 0,597 (IC 95 %: 0,430-0,830 $p = 9,62 \times 10^{-4}$).

La superioridad del régimen combinado de ribociclib y letrozol fue consistente en todos los subgrupos para la variable SLP (tabla 5), (Figura 1).

Figura 1. Resultados del análisis intermedio de enero de 2016 de subgrupos de la variable principal de eficacia, SLP.



Fuente: Hortobagyi *et al*¹⁸.

Tabla 5. Análisis de subgrupos de SLP evaluada por el investigador² (enero 2017).

	Ribociclib 600mg + letrozol 2,5mg N = 334		Placebo + letrozol 2,5 mg N = 334		Ribociclib vs. Placebo Modelo de Cox	
Subgrupo	N	Nº eventos / Mediana	N	Nº eventos / Mediana	HR	(IC 95 %)
Todos los pacientes	334	140 / 25,3	334	205 / 16,0	0,568	(0,457-0,704)
ECOG basal						
0	205	82 / 27,7	202	123 / 16,5	0,581	(0,439-0,769)
1	129	58 / 24,6	132	82 / 14,7	0,543	(0,385-0,766)
Edad						
< 65 años	184	82 / 24,9	189	127 / 13,0	0,518	(0,392-0,684)
≥ 65 años	150	58 / 27,6	145	78 / 19,3	0,658	(0,466-0,928)
Raza						
Asiática	28	14 / 23,9	23	19 / 9,2	0,370	(0,180-0,760)
No asiática	281	121 / 24,8	287	171 / 16,5	0,614	(0,486-0,775)
Región						

Asia	35	13 / NE	33	27 / 11,1	0,265	(0,135-0,520)
Europa	150	64 / 27,6	146	93 / 16,5	0,562	(0,407-0,775)
América Latina	7	4 / 22,5	7	3 / NE	1,800	(0,381-8,504)
Norteamérica	108	44 / 27,6	121	67 / 15,0	0,608	(0,414-0,892)
Otro	34	15 / 25,3	27	15 / 24,6	0,900	(0,423-1,915)
QT adyuvante o neoadyuvante						
No	188	69 / 27,6	189	102 / 19,1	0,640	(0,470-0,871)
Sí	146	71 / 23,9	145	103 / 13,0	0,501	(0,368-0,681)
Agente hormonal (neo)adyuvante						
IANE y otros	30	15 / 23,0	23	17 / 13,8	0,430	(0,205-0,901)
Ninguno	158	62 / 27,6	162	86 / 19,1	0,651	(0,468-0,904)
Tamoxifeno y/o Exemestano	146	63 / 24,6	149	102 / 13,0	0,516	(0,376-0,708)
Receptor de progesterona						
Positivo	271	110 / 27,6	278	163 / 16,6	0,605	(0,475-0,772)
Negativo	55	27 / 21,3	49	38 / 11,1	0,369	(0,217-0,628)
Receptor de estrógenos y progesterona						
++	269	109 / 27,6	277	162 / 16,6	0,606	(0,475-0,774)
Otro	65	31 / 23,0	57	43 / 12,7	0,358	(0,217-0,591)
Nº de sitios con metástasis						
< 3	220	88 / 27,6	222	131 / 16,6	0,618	(0,471-0,811)
≥ 3	114	52 / 24,6	112	74 / 12,9	0,467	(0,325-0,671)
Metástasis hepáticas						
No	275	104 / 27,6	262	152 / 17,9	0,545	(0,424-0,699)
Sí	59	36 / 10,7	72	53 / 11,0	0,735	(0,478-1,129)
Metástasis pulmonares						
No	181	77 / 25,3	184	111 / 16,4	0,609	(0,455-0,816)
Sí	153	63 / 24,9	150	94 / 14,6	0,531	(0,385-0,731)
Metástasis pulmonares o hepáticas						
No	152	59 / 27,6	143	80 / 18,2	0,597	(0,426-0,837)
Sí	182	81 / 24,8	191	125 / 13,4	0,561	(0,424-0,743)
Metástasis ósea exclusiva						
No	265	114 / 24,9	256	159 / 14,6	0,551	(0,432-0,702)
Sí	69	26 / 27,7	78	46 / 16,9	0,642	(0,393-1,048)
Metástasis de novo						
No	220	97 / 23,9	221	144 / 14,6	0,579	(0,447-0,749)
Sí	114	43 / 27,7	113	61 / 18,6	0,569	(0,384-0,843)

Respecto a la SG en el análisis de los datos de enero de 2017 aún no se ha alcanzado la mediana de SG en el grupo ribociclib + letrozol, aunque sí se ha alcanzado en el grupo placebo + letrozol con un valor de mediana de SG de 33,0 meses (IC 95 % 33,0 — NE), HR = 0,746 (IC 95 %: 0,517 — 1,078; $p = 0,059$). Aún los datos son muy inmaduros, con el 15 % y el 20 % de los eventos para el brazo experimental y control, respectivamente.

Tabla 6. Resultados de eficacia relativos a tasa de respuesta y de beneficio clínico del ensayo clínico MONALEESA-2² (enero de 2017).

Variables	Ribociclib + letrozol (%, IC 95 %)	Placebo + letrozol (%, IC 95 %)	p ^c
Todos los pacientes			
	N = 334	N = 334	
Tasa de respuesta global^a	42,5 (37,2 — 47,8)	28,7 (23,9 — 33,6)	9,18 x 10 ⁻⁵
Tasa de beneficio clínico^b	79,9 (75,6 — 84,2)	73,1 (68,3 — 77,8)	0,018
Pacientes con enfermedad medible en el estado basal			
	N = 257	N = 245	
Tasa de respuesta global	54,5 (48,4 — 60,6)	38,8 (32,7 — 44,9)	2,54 x 10 ⁻⁴
Tasa de beneficio clínico^b	80,2 (75,3 — 85,0)	71,8 (66,2 — 77,5)	0,018
^a Tasa de respuesta global: proporción de pacientes con respuesta completa + respuesta parcial ^b Tasa de beneficio clínico: proporción de pacientes con respuesta completa + respuesta parcial (+ enfermedad estable o respuesta no completa/enfermedad no progresiva ≥24 semanas). ^c valores de p obtenidos por test Chi2 Cochran-Mantel-Haenszel one-sided.			

En cuanto a la calidad de vida, en el EPAR de ribociclib² se recogen los resultados de calidad de vida del estudio MONALEESA-2. Para la valoración de la calidad de vida durante el tratamiento con ribociclib en combinación con letrozol en cáncer de mama avanzado o metastásico se utilizó la escala EORTC QLQ-C30 que contiene 30 preguntas repartidas en 1 subescala global, 5 subescalas funcionales y 3 subescalas de síntomas. Además se empleó la escala EORTC QLQ-BR23, un módulo de la anterior en el que se hacen 23 preguntas adicionales relacionadas específicamente con el cáncer de mama, y que se dividen en 4 subescalas funcionales y 4 de síntomas. También se empleó la escala EQ-5D-5L.

Para la escala EORTC QLQ-C30, la tasa de pacientes que cumplimentaron el cuestionario durante el periodo de tratamiento fue alta (97 % en el grupo ribociclib-letrozol y 97,9 % en el grupo control, tasas basales). El cumplimiento fue superior al 90 % durante el primer año de tratamiento. La tasa global de pacientes que cumplimentaron los cuestionarios QLQ-BR23 y EQ-5D-5L también fue elevada durante la valoración de ambos brazos de tratamiento durante el estudio.

La diferencia de medias estimada en los cambios en la escala EORTC QLQ-C30 entre los dos brazos de tratamiento fue -1,50 (IC 95 %: -4,0 — 1,0). El tiempo hasta el 10 % de deterioro definitivo de la escala EORTC QLQ-C30 fue similar entre los dos grupos de tratamiento, con un HR de 0,890 (IC 95 %: 0,670 — 1,182) favoreciendo ligeramente el brazo de tratamiento ribociclib más letrozol.

Tabla 7. Resultados de seguridad del análisis intermedio (corte de enero de 2016) del ensayo clínico MONALEESA-2^{18,*}.

Parámetro	Ribociclib + letrozol (n = 334)						Placebo + Letrozol (n = 330) ^c					
	Total		Grado 3		Grado 4		Total		Grado 3		Grado 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Cualquier EA	329	98,5	221	66,2	50	15,0	320	97,0	105	31,8	3	0,9
Neutropenia ^a	248	74,3	166	49,7	32	9,6	17	5,2	3	0,9	0	0
Náuseas	172	51,5	8	2,4	0	0	94	28,5	2	0,6	0	0
Infecciones	168	50,3	12	3,6	2	0,6	140	42,4	7	2,1	1	0,3
Cansancio	122	36,5	7	2,1	1	0,3	99	30,0	3	0,9	0	0
Diarrea	117	35,0	4	1,2	0	0	73	22,1	3	0,9	0	0
Alopecia	111	33,2	NA	-	NA	-	51	15,5	NA	-	NA	-
Leucopenia	110	32,9	66	19,8	4	1,2	13	3,9	2	0,6	0	0
Vómitos	98	29,3	12	3,6	0	0	51	15,5	3	0,9	0	0
Artralgia	91	27,2	2	0,6	1	0,3	95	28,8	3	0,9	0	0
Estreñimiento	83	24,9	4	1,2	0	0	63	19,1	0	0	0	0
Dolor de cabeza	74	22,2	1	0,3	0	0	63	19,1	1	0,3	0	0
Sofocos	70	21,0	1	0,3	0	0	78	23,6	0	0	0	0
Dolor espalda	66	19,8	7	2,2	0	0	58	17,6	1	0,3	0	0
Tos	65	19,5	0	0	NA	-	59	17,9	0	0	NA	-
Anemia [#]	62	18,6	3	0,9	1	0,3	15	4,5	4	1,2	0	0
Disminución del apetito	62	18,6	5	1,5	0	0	50	15,2	1	0,3	0	0
Rash	57	17,1	2	0,6	0	0	26	7,9	0	0	0	0
Incremento alanina amino transferasa (ALAT)	52	15,6	25	7,5	6	1,8	13	3,9	4	1,2	0	0
Incremento aspartato amino transferasa (ASAT)	50	15,0	16	4,8	3	0,9	12	3,6	4	1,2	0	0

* Se exponen los eventos informados en al menos el 15 % de los pacientes en cualquier grupo. Un evento de interés (hipertensión) no se refleja por su aparición en menos del 15 % de los pacientes.
 NA significa no aplicable, debido a que los grados 4 y alopecia grado 3-4 no están incluidos en el *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, versión 4.03.
^c 4 pacientes asignados aleatoriamente al grupo placebo no recibieron ninguna dosis de placebo ni de letrozol.
^a Neutropenia incluye una disminución del recuento de neutrófilos y granulocitopenia.
[#] Esta categoría incluye tanto anemia como disminución del nivel de hemoglobina.

El 81,2 % de los pacientes en el grupo de ribociclib + letrozol experimentó un evento adverso (EA) grado 3-4, mientras que en el grupo de placebo + letrozol lo hizo el 32,7 % de los pacientes. Las principales diferencias se observaron en la frecuencia de EA grado 3-4 hematológicos, con una frecuencia mucho mayor de neutropenia (59,3 % vs. 0,9 %) y algo menor de leucopenia (21 % vs. 0,6 %). Se observaron 5 casos (1,5 %) de neutropenia febril en el grupo de ribociclib + letrozol y ninguno en el de placebo + letrozol.

Cabe destacar la mayor frecuencia de incremento de transaminasas grado 3-4, en el caso de la ALAT 9,3 % vs. 1,2 % y en la ASAT 5,7 % vs. 1,2 %. Asimismo, hipertensión de grado 3-4 se presentó con una frecuencia similar en ambos grupos (9,9 % vs. 10,9 %).

Los eventos adversos no hematológicos más comunes en ambos grupos fueron náuseas, infecciones, cansancio y diarrea. Por otra parte en el grupo de ribociclib + letrozol se documentaron más casos de alopecia, vómitos, estreñimiento y rash, que en el grupo de placebo + letrozol.

Un aumento de más de 60 msec con respecto al estado basal en el intervalo QTcF ocurrió en 9 pacientes (2,7 %) del grupo ribociclib y en ningún paciente del grupo control.

En el grupo de ribociclib + letrozol 25 (7,5 %) pacientes tuvieron que discontinuar el tratamiento debido a un EA, mientras que en el grupo control discontinuaron el tratamiento por este motivo 7 (2,09 %) pacientes.

Se documentaron 3 muertes durante el tratamiento en el grupo de ribociclib + letrozol (0,9 %) y 1 (0,3 %) en el grupo control. De las 4 muertes, 1 de ellas se consideró relacionada con el tratamiento en el grupo ribociclib+letrozol, ninguna muerte relacionada con el tratamiento se documentó en el grupo de tratamiento.

Evaluación de la calidad del estudio:

Para la evaluación del riesgo de sesgo se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹⁴, en base a esto el estudio MONALEESA-2 presenta riesgo de sesgo poco claro en uno de los dominios propuestos y riesgo alto en otro de los dominios propuestos. En cuanto al resto de dominios, fueron evaluados como de riesgo bajo. Ver Anexo I.

INFORME NICE (2017): *Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER-2 negative, locally advanced or metastatic breast cancer [TA496]*¹⁷.

La recomendación del informe NICE es:

“Se recomienda ribociclib con un inhibidor de la aromatasa, dentro de su autorización de comercialización, como una opción para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptores hormonales positivos, HER2 negativos como terapia endocrina inicial en adultos. Ribociclib solo se recomienda si la compañía ofrece el descuento acordado en el esquema de acceso del paciente”.

4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia

Ribociclib en combinación con letrozol se ha estudiado en pacientes mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico ER positivo HER2-negativo que no han sido tratadas anteriormente para la enfermedad avanzada, demostrando una mejora estadística y clínicamente significativa en SLP con respecto a letrozol en monoterapia.

El comparador utilizado en el ECA pivotal MONALEESA-2, letrozol, se considera válido ya que actualmente es uno de los tratamientos recomendados en pacientes postmenopáusicas que no han sido previamente tratadas para la enfermedad avanzada. Sin embargo, el comparador más apropiado actualmente debería ser palbociclib, fármaco de reciente autorización con el mismo mecanismo de acción y la misma indicación, no comercializado en el momento de la realización del ECA pivotal MONALEESA-2. Según las conclusiones de su IPT,

palbociclib se podría priorizar sobre las alternativas existentes debido a que aumenta la SLP frente a letrozol, aunque se está a la espera de datos de SG maduros¹⁵. Cabe destacar que la indicación aprobada por la EMA para ribociclib en mujeres postmenopáusicas se ha extendido a la combinación con un inhibidor de la aromatasa en general, sin especificar el uso del letrozol, asumiendo la similitud en el efecto clínico de los distintos inhibidores de la aromatasa en relación a su mecanismo de acción común.

Las variables utilizadas en el estudio son las más comúnmente utilizadas en las patologías oncológicas. Como variable principal de eficacia se usó la variable subrogada SLP pudiendo considerarse aceptable, aunque habría sido de elección como variable principal de eficacia la SG que sí se trata de una variable final.

Una limitación del estudio es que los datos de SG son aún inmaduros al tratarse de un análisis intermedio, cuando estos datos estén disponibles se podrá determinar con más exactitud la eficacia del fármaco. Los resultados finales se esperan para 2021. Otra limitación vendría dada por la variable compuesta evaluada “beneficio clínico” en la que el fármaco consigue resultados favorables. No obstante, las variables compuestas están sujetas a un cierto grado de incertidumbre por las limitaciones metodológicas que presenta su uso.

En el análisis de subgrupos, se observa que los resultados de superioridad de ribociclib + letrozol en la variable SLP fueron consistentes en todos los subgrupos preespecificados tanto a los 18 como a los 24 meses, incluyendo los pacientes con metástasis hepáticas y/o pulmonares.

Por otro lado, algunas reacciones adversas deben ser manejadas mediante interrupciones, retrasos o reducciones de dosis de forma temporal o incluso mediante la interrupción permanente del tratamiento. Además, antes y durante el tratamiento con ribociclib se realizarán análisis de sangre periódicos para comprobar la función hepática y la cantidad de células sanguíneas y electrolitos, junto con un electrocardiograma¹⁹.

En relación a la validez interna, la calidad del ensayo pivotal es alta.

Respecto a la validez externa, de modo general, la población incluida en este ensayo se asemeja a la población diana que se beneficiaría del tratamiento en nuestro ámbito salvo en algunos aspectos. El porcentaje de pacientes con el intervalo libre de enfermedad ≤ 12 meses es mínimo (1,2 %). Además, no se ha incluido pacientes con puntuación ECOG superior a 1 limitando la evidencia de uso en este tipo de pacientes.

A continuación, en la Tabla 8 se indica la aplicabilidad de la evidencia.

Tabla 8. Aplicabilidad de la evidencia.

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
Población	Pacientes adultas postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico ER positivo y HER2 negativo sin terapia endocrina previa. Se excluyeron a las pacientes con metástasis en el SNC. No se ha incluido pacientes con puntuación ECOG mayor a 1.
Intervención	La dosis y régimen empleados de ribociclib coinciden con la indicación autorizada en ficha técnica.
Comparadores	El comparador se considera adecuado, aunque sería deseable disponer de una comparación directa con palbociclib.
Resultados	Los resultados medidos reflejan los beneficios clínicos y riesgos más importantes, aunque la variable principal es una variable subrogada (SLP). Los resultados de SG se han obtenido de un análisis intermedio, por lo que no se trata de resultados maduros sobre la eficacia del fármaco con el 15 % y el 20 % de los eventos para el brazo experimental y control, respectivamente.
Entorno	El entorno geográfico y clínico del ensayo pivotal refleja el entorno en el que la intervención será aplicada.

En la tabla 9 se identifican los *gaps* de evidencia (ausencia de evidencia o evidencia con bajo nivel de confianza). Para ello, en primer lugar se refleja la pregunta de investigación planteada, según el modelo **PICO (D)** (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*), para la evaluación de eficacia y seguridad de ribociclib en la indicación evaluada. En segundo lugar, se refleja el número y el diseño de los estudios identificados que responden a dicha pregunta, según variable resultado (“estado actual de la evidencia disponible”). En último lugar, se describen los *gaps* de evidencia obtenidos al contrastar y analizar los resultados del informe frente a la pregunta de investigación inicialmente planteada. La ausencia de estudios o falta de evidencia en alguno de los elementos de la pregunta PICO (D) indican la existencia de lagunas de conocimiento.

Pregunta de investigación				
Justificación para el uso del fármaco				
Ribociclib es un fármaco que se ha aprobado para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HR + y HER2 - en mujeres postmenopáusicas asociado a un inhibidor de la aromatasa en primera línea de tratamiento. Para estas indicaciones existen alternativas terapéuticas, incluyendo el palbociclib, aunque el fármaco se añadiría a las terapias actualmente utilizadas aumentando su eficacia, por lo que podría suponer una aportación relevante al tratamiento de la enfermedad.				
Población Pacientes adultas postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HR + y HER-2 - en primera línea.	Intervención Ribociclib 600 mg/24 h durante 21 días y descansando 7 días + letrozol 2,5 mg/24 h de forma continua en primera línea.		Comparador/es Tamoxifeno. Letrozol. Anastrozol. Exemestano. Palbociclib + inhibidor aromatasa Fulvestrant a altas dosis. Everolimus + exemestano.	
Diseños de los estudios				
Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicionales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o ensayos de intervención no aleatorizados (EINA), en su defecto.				
Variable Resultado - 1	Variable Resultado - 2	Variable Resultado - 3	Variable Resultado - 4	Variable Resultado - 5
SG	SLP	Calidad de vida	Eventos adversos	Eventos adversos graves
Estado actual de la evidencia disponible				
Variable Resultado - 1	Variable Resultado - 2	Variable Resultado - 3	Variable Resultado - 4	Variable Resultado - 5
1 ECA: MONALEESA-2. Ribociclib + letrozol vs. letrozol	1 ECA: MONALEESA-2. Ribociclib + letrozol vs. letrozol	1 ECA: MONALEESA-2. Ribociclib + letrozol vs. letrozol	1 ECA: MONALEESA-2. Ribociclib + letrozol vs. letrozol	1 ECA: MONALEESA-2. Ribociclib + letrozol vs. letrozol
Gaps de evidencia				
Población	Intervención	Comparador	Resultados	Diseño
Pacientes con ECOG > 1. Pacientes con metástasis en el SNC. Pacientes premenopáusicas. Pacientes hombres.	----- -----	Tamoxifeno. Fulvestrant. Everolimus + exemestano. Palbociclib + inhibidor aromatasa.	Datos de SG maduros. Eventos adversos a largo plazo.	-----

Se ha consultado la página web <https://clinicaltrials.gov/>, y actualmente, los ensayos que se están llevando a cabo con ribociclib en la indicación en la que ha sido autorizado, y que resultan de interés por cubrir los *gaps* de evidencia son:

- NCT02586675. *TEEL Study-Phase 1 tamoxifen and ribociclib (LEE011) in advanced ER+ (HER2 negative) breast cancer*²⁰. Ensayo clínico fase I para la recomendación de dosis de la combinación de ribociclib con tamoxifeno para el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico en mujeres pre y postmenopáusicas y hombres. Resultados esperados para junio de 2018.
- NCT02422615. *Study of efficacy and safety of LEE011 in men and postmenopausal women with advanced breast cancer (MONALEESA-3)*²¹. Ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo para el uso de ribociclib + fulvestrant en hombres y mujeres postmenopáusicas en cáncer de mama avanzado o metastásico. Resultados esperados para febrero de 2020.
- NCT01857193. *Phase Ib trial of LEE011 with everolimus (RAD001) and exemestane in the treatment of hormone receptor positive HER2 negative advanced breast cancer*²². Ensayo clínico fase Ib para recomendar la dosis de la combinación de ribociclib con everolimus y exemestano para el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico. Resultados esperados para septiembre de 2018.
- NCT02278120. *Study of efficacy and safety in premenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative advanced breast cancer (MONALEESA-7)*²³. Ensayo clínico fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo para evaluar la eficacia de ribociclib en mujeres premenopáusicas. Resultados esperados para agosto de 2019.
- NCT02941926. *Study to assess the safety and efficacy of ribociclib (LEE011) in combination with letrozole for the treatment of men and pre/postmenopausal women with HR+ HER- aBC*²⁴. Ensayo clínico fase IIIb multicéntrico cuyo objetivo es recoger información adicional sobre la eficacia y seguridad de la combinación ribociclib + letrozol en hombres y mujeres pre/postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado HR+ HER2-. Resultados esperados para noviembre de 2019.

5. Puntos clave

La combinación ribociclib más letrozol administrada en ciclos de 28 días a mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico ER positivo HER-negativo, que no han sido tratadas anteriormente para la enfermedad avanzada, ha demostrado ser más eficaz, en términos de supervivencia libre de progresión, que letrozol en monoterapia. No obstante, no se conoce si esta mejora en la SLP conlleva un beneficio en la supervivencia global. Respecto a la calidad de vida de los pacientes, no se encontró mejora significativa del tratamiento con ribociclib más letrozol en relación a letrozol según la escala EORTC QLQ-30.

En relación a los comparadores a evaluar, letrozol es una opción válida, aunque sería deseable la realización de ensayos clínicos en los que se comparara de forma directa palbociclib en combinación con letrozol y ribociclib en la misma combinación.

Por otra parte, para SLP, la superioridad de ribociclib + letrozol fue consistente entre los diferentes subgrupos estratificados.

La combinación ribociclib más letrozol ha resultado más tóxica que letrozol, en especial en relación a la toxicidad hematológica (principalmente neutropenia y leucopenia) así como alteraciones de la función hepática (elevación grado 3-4 de ASAT y ALAT) y prolongación del intervalo QT.

6. Referencias

1. European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion. Kisqali® (ribociclib) [Internet]. Londres: EMA; junio 2017. Procedure number: EMEA/H/C/004213/0000 [consultado 11.07.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004213/WC500229893.pdf
2. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report. Kisqali® (ribociclib) [Internet]. Londres: EMA; Aug 2017. Procedure number: EMEA/H/C/004213/0000. [consultado 06.09.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004213/WC500233999.pdf
3. Martín, M, Herrero A, Echavarría I. (2015). El cáncer de mama. Arbor, 191 (773): a234.
4. Asociación Española contra el cáncer. Evolución del cáncer de mama. [Internet] [consultado 12.07.2017]. URL: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/CancerMama/Paginas/incidencia.aspx>
5. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quiro's JR, Rojas D et al. Cancer incidence in Spain 2015. Clin Transl Oncol. 2017;19(7):799–825.
6. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015 Mar 1;136(5):E359-86.
7. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2017. [Internet]. [consultado 12.07.2017]. URL: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf
8. Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM). Guía GEICAM de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama metastásico. Guía resumida 2015. [Internet]. Madrid: Comuniland; 2015 [consultado 12.07.2017]. URL: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_538_AF%20GUIA%20GEICAM_resumida.pdf
9. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000 Aug 17;406(6797):747-52.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Invasive breast cancer. Versión 3.2017 [Internet]. Fort Wasington: NCCN; 2017 [consultado 11.01.2018 12.07.2017]. URL: <http://www.nccn.org>
11. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH et al. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Ann Oncol. 2017 Jan 1;28(1):16-33.
12. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. J Clin Oncol. 2016 Sep 1;34(25):3069-103.

13. Gavilá J, Lopez-Tarruella S, Saura C, Muñoz M, Oliveira M, De la Cruz-Merino L et al. SEOM clinical guidelines in metastatic breast cancer 2015. Clin Transl Oncol. 2015;17(12):946–55.
14. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. URL: www.cochrane-handbook.org.
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de palbociclib (Ibrance®) en cáncer de mama. IPT, 3/208. VI. [Internet]. Madrid. AEMPS; 2018. [consultado 17.01.2018]. URL: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPTpalbociclib-ibrance-cancer-mama.pdf>
16. Ludwig Boltzmann Institut for Health Technology Assessment (LBI-HTA). Horizon Scanning in Oncology. Ribociclib in combination with letrozole for the first-line therapy of HR-positive, HER2-negative recurrent or metastatic breast cancer. [Internet]. Vienna: LBI; 2017. [consultado 12.07.2017]. URL: http://eprints.hta.lbg.ac.at/1115/1/DSD_HSO_Nr.65.pdf
17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER-2 negative, locally advanced or metastatic breast cancer [TA496]. [Internet]. Londres: NICE; 2017. [consultado 16.01.2018]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta496>
18. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. N Engl J Med. 2016;375(18):1738-48.
19. European Medicine Agency (EMA). Kisqali®. Annex I. Summary of product characteristics [Internet]. Londres: EMA; 2017. [consultado 06.09.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/004213/WC500233997.pdf
20. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. NCT 02586675. TEEL Study-Phase 1 tamoxifen and ribociclib (LEE011) in advanced ER+ (HER2 negative) breast cancer. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [consultado 25.7.17]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02586675> NLM identifier: NCT02586675.
21. Novartis. NCT02422615. Study of efficacy and safety of LEE011 in men and postmenopausal women with advanced breast cancer (MONALEESA-3). En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [consultado 25.7.17]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02422615> NLM identifier: NCT02422615
22. Novartis. NCT01857193. Phase Ib trial of LEE011 with everolimus (RAD001) and exemestane in the treatment of hormone receptor positive HER2 negative advanced breast cancer. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [consultado 25.7.17]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01857193> NLM identifier: NCT01857193.

AETSA 2018

23. Novartis. NCT02278120. Study of efficacy and safety in premenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative advanced breast cancer (MONALEESA-7). En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [consultado 25.7.17]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02278120> NLM identifier: NCT02278120.
24. Novartis. NCT02941926. Study to assess the safety and efficacy of ribociclib (LEE011) in combination with letrozole for the treatment of men and pre/postmenopausal women with HR+ HER- aBC. EN: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [consultado 25.7.17]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02941926> NLM identifier: NCT02941926.

7. Anexos

Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos controlados aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹⁴.

Dominios	Estudio MONALEESA-2 ¹⁸
Generación de la secuencia	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo alto*
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo poco claro†

Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones¹⁴.

*El riesgo de sesgo alto es debido a que los resultados de SG son los obtenidos de un análisis intermedio del estudio, no disponiéndose aún de datos finales de SG. Para la variable principal, SLP el riesgo de sesgo sería bajo.

†El riesgo de sesgo poco claro es debido a que el estudio fue financiado por el laboratorio fabricante del fármaco, y a que varios de los autores de la publicación donde se muestran los resultados, mantienen una relación laboral con dicho laboratorio.