



SISALRIL
**Superintendencia de Salud
y Riesgos Laborales**

Evaluación de Tecnologías Sanitarias:

**Ribociclib y Palbociclib para el tratamiento
de cáncer de mama avanzado o
metastásico HR positivo y HER2 negativo
sin terapia previa**

Septiembre 2023

Siglas y abreviaturas

BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDK4/6	Cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6
CI	Intervalo de Confianza
CMM	Cáncer de Mama Metastásico
CNSS	Consejo Nacional de la Seguridad Social
CONETEC	Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud
DIGEMAPS	Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios
EA	Eventos adversos
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ESMO	Scottish Medicines Consortium
EsSalud	Seguro Social de Salud
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de práctica clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HER2+	Human epidermal growth factor receptor 2 positive
HR-	Hormone Receptor negativo
HR	Hazard Ratio
IA	Inhibidor de Aromatasa
ICER	Incremental cost effectiveness ratio
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
Lhrh	lutinizing hormone-releasing hormone
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Clinical Evidence
OMS	Organización Mundial de la Salud (OMS)
OR	Odds Ratio
PAS	Patient Access Scheme
Pcodr	Pan-canadian oncology Drug Review
PDSS	Plan de Servicios Salud

pERD	EXPERT REVIEW COMMITTEE
QALY	Quality-adjusted life year
RS	Revisiones Sistemáticas
SDSS	Sistema Dominicano de Seguridad Social
SFS	Seguro Familiar de Salud
SG	Sobrevida Global
SISALRIL	Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales
SLP	Sobrevida Libre de Progresión
SMC	Scottish Medicines Consortium
TRG	Tasa de respuesta general
TRIPDATABASE	Translating Research into Practice

Resumen Ejecutivo

El cáncer de mama es la proliferación anormal y desordenada de células mamarias malignas que conduce al crecimiento descontrolado de un tumor dentro de la mama, el cual tiene la capacidad de invadir a otros órganos. Las células cancerosas del seno normalmente forman un tumor que a menudo se puede observar en una radiografía o se puede palpar como una masa o bulto. Cuando el cáncer se propaga a otra parte del cuerpo se considera cáncer de mama avanzado o metastásico. La mayor ocurrencia de esta enfermedad es en mujeres.

En la República Dominicana, el cáncer de mama se encuentra entre los más recurrentes, según los datos del observatorio global de cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2020 se registra una tasa de incidencia de 62.8 y una tasa de mortalidad 29.0, situándose dentro de los primeros puestos con mayor incidencia y mortalidad de los diferentes tipos de cáncer.

Ribociclib y Palbociclib son inhibidores de quinasa que actúan al bloquear la acción de una proteína anormal que envía señales a las células del cáncer para que se multipliquen, ayudando a retardar o detener la propagación de las células del cáncer. Estas alternativas terapéuticas se encuentran aprobadas por agencias comercializadoras internacionales, y en nuestro país por la Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios (DIGEMAPS). Con fin de conocer el beneficio clínico de estas tecnologías, este informe se propone evaluar la eficacia y seguridad del Ribociclib y Palbociclib en el tratamiento de Cáncer de Mama Avanzado o Metastásico (CMM) HR positivo y HER2 negativo, con el propósito de emitir una conclusión técnica respecto a su uso en el Sistema Dominicano de Seguridad Social (SDSS), mediante la identificación de los resultados clínicos, recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica, conclusiones de ETS y de agencia de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias.

Para la construcción de este informe, se realizó una búsqueda de evidencia científica en las bases de datos de BRISA, PUBMED, Clinical Triels y TRIPDATABASE, a fin de responder la pregunta de investigación (PICO). Adicionalmente, se realizaron búsquedas en la FDA y EMA, páginas de agencias de ETS como, NICE, CADTH, SMC y HAS.

En los resultados se obtuvo que ribociclib en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con CMM HR positivo y HER2 negativo sin terapia previa demuestra que incrementa la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia global (SG) y la tasa de respuesta general respecto a letrozol, aunque el aumento de la SG fue moderado. Los eventos adversos (EA) de grado 3 o 4 y EA serios con ribociclib presentaron un aumento significativo frente a letrozol; y se observó una disminución de la cantidad de pacientes que descontinuaron el tratamiento debido a progresión de la enfermedad con ribociclib. Por otro lado, los resultados de palbociclib en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con CMM HR positivo y HER2 negativo sin terapia previa exhibe que incrementa SLP, sin embargo, no siendo así para la SG que no mostró resultados significativos. Al igual que ribociclib, palbociclib aumentó los EA hematológicos de grado 3 o 4 y EA serios en comparación con letrozol, y una disminuyó de la cantidad de pacientes que descontinuaron el tratamiento debido a progresión de la enfermedad. Por su parte, la evidencia científica de ribociclib combinación con goserelina y tamoxifeno o inhibidores de aromatasa (anastrozol/ letrozol) para el tratamiento de mujeres peri y pre menopaúsicas con CMM HR positivo y HER2 negativos sin terapia previa muestra que ribociclib mejora la SLP y SG frente a terapia endocrina; asimismo los EA de grado 3 o 4, los EA serios y las infecciones de grado 3 fueron mayores con ribociclib.

Las ETS disponibles de Argentina, Perú y Chile concuerdan en no recomendar la financiación de los inhibidores de quinasa ribociclib y palbociclib en el tratamiento cáncer de mama HR positivo y HER negativo, tanto en mujeres postmenopáusicas, como en premenopáusicas, sin terapia previa. Por otra parte, las Guías de Práctica Clínica (GPC) recomiendan los inhibidores de quinasa (ribociclib/palbociclib) como opciones terapéuticas en primera línea de tratamiento de CMM HR+ y HER2-. De igual modo, las agencias de ETS recomiendan la financiación de ribociclib y palbociclib en combinación con terapia endocrina, condicionando la financiación a una población específica de uso (mujeres pre, peri y post-menopáusicas) y a que se realice una negociación de precio para mejorar la costo-efectividad del tratamiento.

En cuanto al precio de venta al consumidor final de las tecnologías evaluadas, se constata que los precios de los inhibidores de quinasa (ribociclib y palbociclib) son significativamente mayores a los precios de la terapia endocrina con inhibidores de aromatasa (letrozol/ anastrozol) y tamoxifeno. En cambio, al observar el precio al consumidor final de los inhibidores de quinasa se encuentra que el precio de ribociclib es menor al de palbociclib. Por su parte, los análisis de costo-efectividad sugieren que ribociclib o palbociclib frente a letrozol para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con CMM HR positivo y HER2 negativo sin terapia previa no es costo-efectivo en Brasil y en Estados Unidos. Por el contrario, al comparar ribociclib con palbociclib para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con CMM HR+ y HER2-, se encuentra que ribociclib es la opción terapéutica preferida resultando costo-ahorrativa tanto en Brasil como en USA.

Finalmente, el Plan de Servicios de Salud (PDSS) de nuestro país cuenta con opciones terapéuticas endocrinas (anastrozol, letrozol y tamoxifeno) que responden al tratamiento del Cáncer de Mama Avanzado o Metastásico (CMM) HR positivo y HER2 negativo, por lo que la población afiliada al Seguro Familiar de Salud (SFS) para este padecimiento, cuenta con coberturas que garantizan la protección financiera a estos afiliados.

1. Información Preliminar

1.1. Título de la evaluación

- Ribociclib y palbociclib para el tratamiento de cáncer de mama avanzado o metastásico HR positivo y HER2 negativo sin terapia previa.
- Fecha de primera publicación: septiembre de 2023
- Fecha de última actualización: septiembre de 2023

1.2. Grupo desarrollador

Autores:

- Yasmiry Mejía
- Ángel Martínez

Supervisión:

- Madeline Martínez

Revisión de contenido:

- Yesenia Díaz
- Erika Sánchez

1.3. Fuentes de financiación

El presente documento fue desarrollado mediante los recursos de la Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales.

1.4. Declaración de conflictos de interés

No se presentaron conflictos de interés.

1.5. Declaración de independencia editorial

La ejecución y resultados de esta evaluación se elaboraron de forma independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

1.6. Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual de este documento son de propiedad de la Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales (SISALRIL). En vista de esto, cualquier modificación, copia, reproducción, transmisión, divulgación, publicación de similares, constituirá una violación a la normativa de los derechos de autor.

1.7. Descargo de responsabilidad

El informe final de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) deberá seguir el proceso interno establecido por la Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales (SISALRIL) en la verificación

y análisis de resultados emitidos, a fin de evaluar la viabilidad y pertinencia técnica para la construcción de las propuestas técnicas que pudieran ser remitidas al Consejo Nacional de la Seguridad Social (CNSS).

El informe final de ETS no implica la obligatoriedad de construcción y remisión de propuesta técnica para ser remitida al CNSS.

1.8. Citación

Mejía, Y., Martínez, A. & Martínez, M. Ribociclib y palbociclib para el tratamiento de Cáncer de mama avanzado o metastásico HR positivo y HER2 negativo sin terapia previa. Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales (SISALRIL). 2023.

1.9. Correspondencia

- Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales (SISALRIL)
- Av. 27 de febrero #261, Ensanche Piantini, Edificio SISALRIL.
- Código postal 10561
- Santo Domingo, D. N. República Dominicana.
- www.sisalril.gob.do
- evaluacion.ts@sisalril.gob.do

Índice de contenido

Siglas y abreviaturas	2
Resumen Ejecutivo.....	4
1. Información Preliminar	6
1.1. Título de la evaluación.....	6
1.2. Grupo desarrollador	6
1.3. Fuentes de financiación.....	6
1.4. Declaración de conflictos de interés	6
1.5. Declaración de independencia editorial	6
1.1. Derechos de autor.....	6
1.2. Descargo de responsabilidad	6
1.3. Citación	7
1.4. Correspondencia	7
Índice de contenido	8
Índice de tabla	9
2. Introducción.....	10
3. Objetivo y alcance de la evaluación	11
4. Descripción del problema de salud.....	11
5. Descripción de la tecnología	12
5.1. Ribociclib.....	12
5.2. Palbociclib	12
5.3. Terapia endocrina o tratamiento hormonal	13
6. Metodología.....	13
6.1. Pregunta de investigación PICOT	13
6.2. Pregunta de cobertura.....	15
6.3. Criterios de elegibilidad	15
6.4. Criterios de búsqueda	15
6.5. Calidad de la evidencia.....	16
7. Resultados.....	17
7.1. Estudio Clínicos: eficacia y seguridad	17
7.2. Conclusiones de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias y costo de la tecnología... 21	
7.2.1. Costo de la tecnología.....	21
7.2.2. Evaluaciones de tecnologías Sanitarias.....	23

7.2.3. Análisis de costo-efectividad.....	24
7.3. Recomendaciones de Guías de Práctica Clínica	25
7.4. Conclusiones de agencias de ETS	26
8. Conclusiones	30
9. Referencias bibliográficas.....	32
10. Anexos	36

Índice de tabla

Tabla 1. Componentes de la primera pregunta PICO	14
Tabla 2. Componentes de la segunda pregunta PICO	14
Tabla 3. Características de los estudios incluidos.....	17
Tabla 4. Resultados de los estudios clínicos	20
Tabla 5. Precios al consumidor final de Ribociclib, Palbociclib, Letrozol, Anastrozol y Tamoxifeno	22
Tabla 6. Resumen de recomendaciones de agencias de ETS, guías de práctica clínica e informes de ETS.....	28

2. Introducción

El cáncer de mama es el cáncer que comienza en los tejidos mamarios, cuando las células mamarias comienzan a crecer sin control, surgiendo en las células de revestimiento de los conductos (85%) o lóbulos (15%) del tejido glandular de la mama. La presencia de esta enfermedad se da en mayor medida en mujeres; y los factores de riesgos que se asocian al desarrollo de cáncer de mama se encuentra la obesidad, consumo de alcohol, antecedentes familiares de cáncer de mama, exposición a radiación, antecedentes reproductivos y hormonales y consumo de tabaco. La detección del cáncer de mama es variada, considerándose métodos como el examen de mama, mamografía y la resonancia magnética de mama.

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente y la causa más común de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial. En la República Dominicana el cáncer de mama es uno de los cánceres más frecuentes en la población; según los datos del observatorio global de cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2020 se registra una tasa de incidencia de 62.8 y una tasa de mortalidad 29.0, situándose dentro de los primeros puestos (el segundo) con mayor incidencia y mortalidad de los diferentes tipos de cáncer. El tratamiento del cáncer de mama avanzado es variado, la mayoría de las mujeres con cáncer de mama en etapa IV se trata principalmente con terapia sistémica.

Ribociclib / palbociclib son inhibidores de quinasa, que actúan al bloquear la acción de una proteína anormal que envía señales a las células del cáncer para que se multipliquen, ayudando a retardar o detener la propagación de las células del cáncer. Estas tecnologías sanitarias se utilizan en combinación con otro medicamento para tratar un determinado tipo de cáncer de mama avanzado con receptor hormonales positivos o metastásico en mujeres que están muy cerca o ya tienen menopausia. Por otro lado, la terapia hormonal es un tratamiento que se utiliza en cáncer con receptor hormonal positivo, incluso en presencia de enfermedad visceral, haciendo lento o deteniendo el crecimiento del cáncer que usa hormonas para crecer. En la actualidad, el Plan de Servicios de Salud (PDSS) cuenta con opciones terapéuticas para el tratamiento hormonal de cáncer de mama avanzado.

Este informe propone evaluar la utilización de ribociclib y palbociclib en mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico HR positivo y HER2 negativo sin terapia previa, en base a la evidencia científica disponible de seguridad y eficacia de la tecnología, utilizando como comparador la terapia endocrina, para emitir una conclusión técnica respecto a su uso en el Sistema Dominicano de Seguridad Social (SDSS), con la finalidad de fortalecer el contenido del PDSS, en beneficio de la población afiliada al Seguro Familiar de Salud (SFS).

3. Objetivo y alcance de la evaluación

El objetivo de este documento es evaluar la eficacia en seguridad de ribociclib y palbociclib en el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico HR positivo y HER2 negativo sin terapia previa, a fin de emitir una conclusión técnica tras la identificación de los resultados clínicos, recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica, conclusiones de ETS y de agencia de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias.

4. Descripción del problema de salud

El cáncer de mama es el cáncer que comienza en los tejidos mamarios, cuando las células mamarias comienzan a crecer sin control, surgiendo en las células de revestimiento de los conductos (85%) o lóbulos (15%) del tejido glandular de la mama. Las células cancerosas del seno normalmente forman un tumor que a menudo se puede observar en una radiografía o se puede palpar como una masa o bulto (1). El cáncer de mama avanzado es una enfermedad tratable pero generalmente incurable (2). Esta enfermedad ocurre casi exclusivamente en las mujeres, pero los hombres también lo pueden padecer (1).

Las características que se asocian con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama incluyen la obesidad, consumo de alcohol, antecedentes familiares de cáncer de mama, exposición a radiación, antecedentes reproductivos y hormonales y consumo de tabaco. Alrededor de la mitad de los casos se desarrollan en mujeres sin factores de riesgo identificados además de ser mujeres con 40 años de edad o más (3). La detección del cáncer de mama es variada, considerándose métodos como el examen de mama, mamografía y la resonancia magnética de mama (4).

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente y la causa más común de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial. El cáncer de mama causa más años de vida ajustados por discapacidad perdidos en mujeres que cualquier otro cáncer (3). En la República Dominicana, el cáncer de mama es uno de los cánceres más frecuentes en la población, según los datos del observatorio global de cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2020 que registra una tasa de incidencia de 62.8 y una tasa de mortalidad 29.0, situándose dentro de los primeros puestos (el segundo) con mayor incidencia y mortalidad de los diferentes tipos de cáncer. Dentro de la población afiliada al Seguro Familiar de Salud, en el 2022 se registran 10,434 afiliados diagnosticados con este padecimiento.

El tratamiento del cáncer de mama avanzado es variado, la mayoría de las mujeres con cáncer de mama en etapa IV se trata principalmente con terapia sistémica. Esto puede incluir terapia hormonal, quimioterapia, terapia dirigida o cierta combinación de estos tratamientos. Los tratamientos locales como la cirugía o la radiación podrían utilizarse también para ayudar a prevenir o tratar los síntomas (5). Los objetivos de la atención de esta enfermedad son optimizar tanto la duración como la calidad de vida (2).

5. Descripción de la tecnología

5.1. Ribociclib

Ribociclib es un inhibidor de quinasa que actúa al bloquear la acción de una proteína anormal que envía señales a las células del cáncer para que se multipliquen, ayudando a retardar o detener la propagación de las células del cáncer. Ribociclib se usa en combinación con otros medicamentos para tratar un determinado tipo de cáncer de mama avanzado con receptor hormonales positivos (depende de las hormonas como el estrógeno para crecer) o metastásico en mujeres que están muy cerca o ya tienen menopausia (fin de los períodos menstruales mensuales) y en aquellas que están próximas o que ya han experimentado la menopausia. El ribociclib también se usa en combinación con fulvestrant para tratar un determinado tipo de cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos o metastásico como tratamiento inicial o en personas que no han tenido un tratamiento con éxito con otros tratamientos en mujeres que ya han experimentado la menopausia (6). La presentación de esta tecnología sanitaria es una tableta de ribociclib de 200 mg, para administrarse vía oral. La dosis recomendada es de 600 mg (3 tabletas de 200 mg consecutivas) por día con o sin comida por 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento (7).

La Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios (DIGEMAPS) tiene aprobada⁴ la comercialización de ribociclib en una tableta de 200 mg, para administración oral. Así mismo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, Food and Drug Administration) aprobó el uso de esta tecnología en el 2017, en pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico con receptores hormonales positivos (HR+), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-) para uso combinado con inhibidor de aromatasa en primera línea de tratamiento o fulvestrant como tratamiento inicial o en pacientes tratados previamente. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, European Medicine Agency) autorizó la comercialización de esta tecnología en 2017, para tratamiento de cáncer de mama avanzado o metastásico con (HR+) y (HER2-) (8).

5.2. Palbociclib

Palbociclib al igual que el ribociclib pertenece a una clase de medicamentos conocidos como inhibidores de la quinasa, actúan al bloquear la acción de la proteína anormal que envía señales a las células de cáncer para que se multipliquen ayudando a detener o retrasar la propagación de las células de cáncer. Palbociclib se usa en combinación con anastrozol, exemestano o letrozol para tratar cierto tipo de cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos (cáncer de mama que depende de las hormonas como el estrógeno para crecer) o cáncer de mama que se haya esparcido a otras partes del cuerpo en las mujeres que han experimentado la menopausia (final de los períodos menstruales mensuales) o bien, en hombres. El palbociclib también se usa junto con fulvestrant para tratar cierto tipo de cáncer de mama avanzado, con receptores hormonales o cáncer de mama que se ha esparcido a otras partes del cuerpo en personas que han sido tratadas con terapia endocrina (9). La presentación de esta tecnología sanitaria es una tableta de palbociclib de 75mg, 100mg y 125mg, para

¹ En la actualidad en el país solo se encuentra aprobada la comercialización de una presentación comercial de Ribociclib (Kisqali).

administrarse vía oral. La dosis recomendada es de una capsula de palbociclib de 125 mg por día con o sin comida por 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento (10).

La Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios (DIGEMAPS) tiene aprobada² la comercialización de palbociclib en capsulas de 75 mg, 100 mg y 125 mg para administrar vía oral (11). La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, Food and Drug Administration) probó el uso de esta tecnología el 2015, en pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico con receptores hormonales positivos (HR+), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-) para uso combinado con inhibidor de aromatasa en primera línea de tratamiento o fulvestrant en pacientes tratados previamente (10). La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, European Medicine Agency) autorizó la comercialización de esta tecnología en 2016 para tratamiento de cáncer de mama avanzado o metastásico con (HR+) y (HER2-) (12).

5.3. Terapia endocrina o tratamiento hormonal

La terapia endocrina es un tratamiento del cáncer que hace lento o detiene el crecimiento del cáncer que usa hormonas para crecer (13). La terapia hormonal es la opción preferida para la enfermedad con receptor hormonal positivo, incluso en presencia de enfermedad visceral, a menos que haya prueba de resistencia endocrina, o la enfermedad necesita una respuesta rápida (2).

En la actualidad, el Plan De Servicios Salud (PDSS) contempla en el grupo 9 (Atenciones de Alto Costo y Máximo Nivel de Complejidad) diversas tecnologías como opciones terapéuticas para el tratamiento hormonal de cáncer de mama avanzado. En este sentido, la Resolución No. 431, de 2017 (14) y la Resolución No. 227 (15), de 2009, introdujeron al PDSS las tecnologías letrozol, anastrozol y tamoxifeno, garantizando la disponibilidad del tratamiento de CMM HR positivo. En consecuencia, resulta adecuado utilizar de comparador estas tecnologías en el informe, dado a que responde al padecimiento que se busca tratar, para evidenciar los beneficios clínicos puede ofrecer ribociclib /palbociclib frente a la terapia endocrina.

6. Metodología

6.1. Pregunta de investigación PICOT

1. ¿Ribociclib/ palbociclib más terapia endocrina es más efectivo y seguro que placebo más terapia endocrina en el tratamiento de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HR positivo, HER2 negativo sin tratamiento previo?

² En la actualidad en el país solo se encuentra aprobada la comercialización de una presentación comercial de Palbociclib (Ibrance).

Tabla 1. Componentes de la primera pregunta PICO

Componentes	Descripción
Población	Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HR ³ positivo, HER2 negativo sin tratamiento previo (1er línea)
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> • Ribociclib + inhibidor de aromatasa (letrozol) • Palbociclib + Inhibidor de aromatasa (letrozol)
Comparador	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo + inhibidor de aromatasa (letrozol) • Placebo + Inhibidor de aromatasa (letrozol)
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • Eficacia: sobrevida global, sobrevida libre de progresión, Tasa de Respuesta General, calidad de vida otros. • Seguridad: efectos adversos, otros.
Diseño de los estudios	<ul style="list-style-type: none"> • Revisiones Sistemáticas • Ensayos Clínicos

Fuente: elaboración propia.

2. ¿Ribociclib más terapia endocrina es más efectivo y seguro que placebo más terapia endocrina en el tratamiento de pacientes pre/perimenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HR positivo, HER2 negativo sin tratamiento previo?

Tabla 2. Componentes de la segunda pregunta PICO

Componentes	Descripción
Población	Mujeres pre/perimenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HR positivo, HER2 negativo sin tratamiento previo (1er línea)
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> • Ribociclib + goserelina + tamoxifeno o inhibidor de aromatasa (anastrozol /letrozol)
Comparador	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo + goserelina + tamoxifeno o inhibidor de aromatasa (anastrozol /letrozol)
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • Eficacia: sobrevida global, sobrevida libre de progresión, Tasa de Respuesta General, calidad de vida, otros. • Seguridad: efectos adversos, otros.
Diseño de los estudios	<ul style="list-style-type: none"> • Revisiones Sistemáticas • Ensayos Clínicos

Fuente: elaboración propia.

³ HR: hormone receptor. HER2: human epidermal growth factor receptor 2.

6.2. Pregunta de cobertura

1. ¿Se debería financiar el uso de ribociclib/palbociclib en el Seguro Familiar de Salud (SFS) en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico sin terapia previa?
2. ¿Se debería financiar el uso de ribociclib en el Seguro Familiar de Salud (SFS) en pacientes pre/perimenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico sin terapia previa?

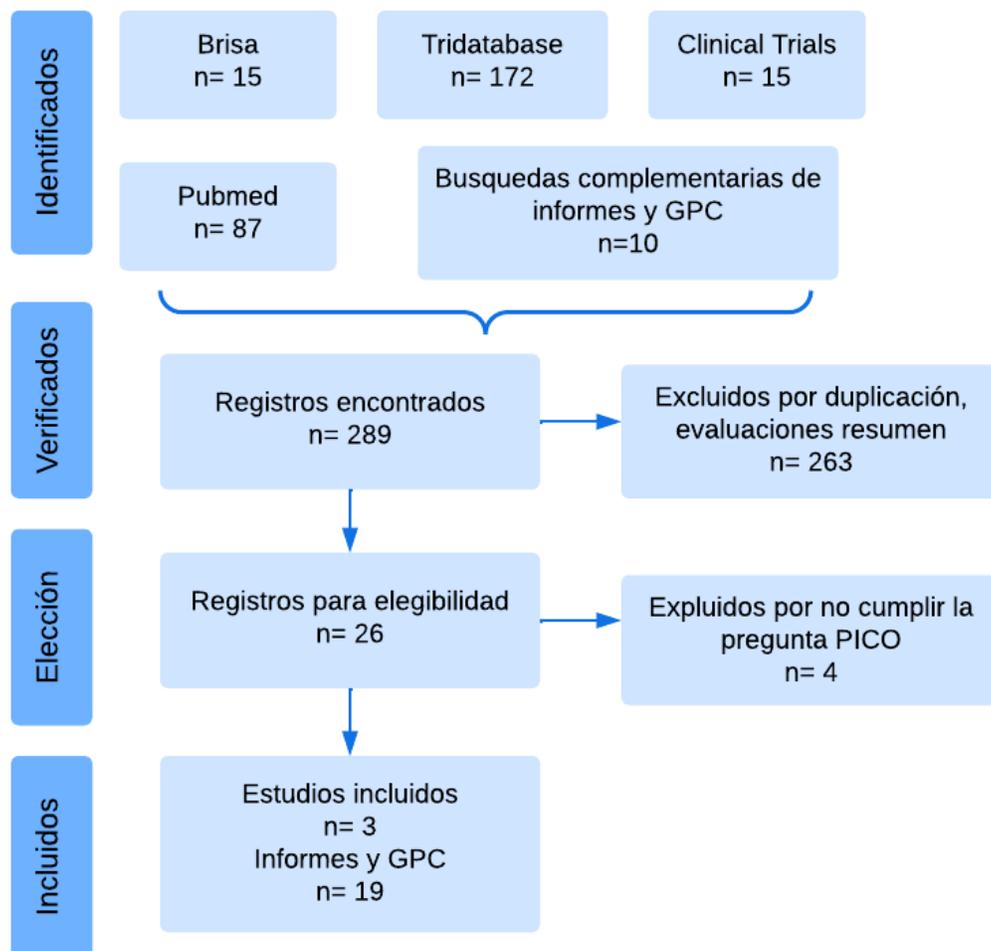
6.3. Criterios de elegibilidad

El criterio de elegibilidad considera la pregunta PICO planteada, sumado a describir las recomendaciones de guías de práctica clínica, así como la evidencia de Revisiones Sistemáticas (RS) y metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) principalmente, y en caso de ausencia de RS y ECAs, se buscarán estudios observacionales como estudios de cohorte. Se priorizará la selección por nivel de calidad de la pirámide de evidencia. Asimismo, todas las evidencias deben contar con no más de 10 años de antigüedad para estos fines.

6.4. Criterios de búsqueda

Para elaborar este informe, se realizó una búsqueda de evidencia, priorizando la selección de Revisiones Sistemáticas (RS), Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS), Guías de Práctica Clínica (GPC) y recomendaciones de agencias de ETS. Se realizaron búsquedas en la base de datos de Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), Clinical Trials y PUBMED. Así mismo se realizaron búsquedas en sitios web de agencias comercializadoras como FDA y EMA, páginas de agencias de ETS como, NICE, CADTH, SMC y HAS.

Figura 1. Flujograma de resultados de búsqueda de literatura



Fuente: elaboración propia.

6.5. Calidad de la evidencia

La evaluación de calidad de la evidencia presentada en este informe se realizó con la metodología de GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), que permite valorar la evidencia, mediante un proceso transparente y estructurado, para exponer los resúmenes de la evidencia seleccionada⁴. La herramienta de GRADE está disponible en:

<https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html>

⁴ Evaluación de calidad disponible en el anexo 1.

7. Resultados

En esta sección se describen los resultados de la búsqueda de evidencia y mostrando los hallazgos de la evidencia científica disponible. En este informe se incluirán tres estudios clínicos aleatorizados, cuatro Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS), tres análisis de costo-efectividad, dos recomendaciones de guías de práctica clínica y recomendaciones de informes de agencias ETS.

7.1. Estudio Clínicos: eficacia y seguridad

Tabla 3. Características de los estudios incluidos

Estudio	Características de los estudios (Diseño, Población)	Intervención y Comparador	Puntos evaluados (Primario y Secundario)
Hortobagyi, G. y otros. 2016	ECA fase III N=668 Mujeres postmenopáusicas con CMM HR+ y HER2- Asignación 1:1 Ribociclib + letrozol = 334 Placebo + letrozol = 334	I: Ribociclib (600 mg diario por 3 semanas, posteriormente 7 días de descanso) + letrozol (2.5 mg diario) C: Placebo + letrozol (2.5 mg diario)	Primario: sobrevida Libre de progresión. Secundario: sobrevida global, tasa de respuesta objetiva, entre otros.
Finn, R. y otros. 2016	ECA fase III N=666 Mujeres postmenopáusicas con CMM HR+ y HER2- Asignación 2:1 Palbociclib + letrozol = 444 Placebo + letrozol = 222	I: Palbociclib (125 mg diario por 3 semanas, posteriormente 7 días de descanso) + letrozol (2.5 mg diario) C: Placebo + letrozol (2.5 mg diario)	Primario: sobrevida libre de progresión. Secundario: sobrevida global, tasa de respuesta objetiva, entre otros.
Tripathy, D. y otros. 2018	ECA fase III N=672 Mujeres pre/perimenopáusicas con CMM HR+ y HER2- Asignación 1:1 Ribociclib + goserelina + tamoxifeno o IA = 335 Placebo + + goserelina + tamoxifeno o IA = 337	I: Ribociclib (600 mg diario por 3 semanas, posteriormente 7 días de descanso) + goserelina (3.6 mg en el día 1 de cada ciclo) + tamoxifeno (200 mg diario) + IA (letrozol 2.5 mg diario o anastrozol 1 mg diario) C: Placebo + goserelina (3.6 mg en el día 1 de cada ciclo) + tamoxifeno (200 mg diario) + IA (letrozol 2.5 mg diario o anastrozol 1 mg diario)	Primario: sobrevida libre de progresión. Secundario: sobrevida global, calidad de vida, entre otros.

Fuente: elaboración propia.

Hortobagyi, G. y otros, publicaron en 2016 un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III, denominado MONALEESA-2 (NCT01958021), donde se incluyeron 668 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HR+ y HER2-, aleatorizados en 334 pacientes para recibir de ribociclib (600mg diario de forma oral, por 3 semanas y una semana libre de tratamiento, en un ciclo de 28 días) más letrozol (2.5mg por día de manera continua) y 334 pacientes para recibir placebo más letrozol. El objetivo principal del ECA fue evaluar sobrevida libre de progresión, y como objetivos secundarios se evaluó a sobrevida global, tasa de respuesta general, entre otros. La media de duración de tratamiento fue de 13.0 meses en el grupo ribociclib y 12.4 meses en el grupo placebo. En relación a los resultados obtenidos en el ECA, la duración media de SLP no fue alcanzada en el grupo ribociclib (95% CI, 19.3 – no alcanzada) en contraste a 14.37 (95% CI, 13.0 a16.5) meses del grupo placebo (HR: 0.56; 95% CI, 0.43 - 0.72; P = 0.00000329) (16). En una actualización de resultados del ECA, en 2018, se obtuvieron resultados similares de SLP, con duración media de tratamiento de 26.4, siendo la media SLP para el grupo ribociclib de 25.3 (95% CI 23.0-30.3) y de 16.0 (95% CI 13.4-18.2) en el grupo placebo, con un HR:0.57 (95% CI, 0.46 - 0.70; P = 0.0000000963) (17). En cuanto a la sobrevida global se obtuvo una SG media de 63.9 meses (95% CI, 52.4 a 71.0) en el grupo ribociclib y 51.4 meses (95% CI, 47.2 a 59.7) en el grupo placebo (HR:0.76; 95% CI, 0.63 - 0.93; P = 0.008) (18). La tasa de respuesta general fue de 40.7% (95% CI 35.4 a 46.0) en el grupo ribociclib y de 27.5% (95% CI 22.8 a 32.3) en el grupo placebo. En lo que respecta a los EA, los más frecuentes fueron neutropenia (74.5% vs 5.2%), náusea (51.5% vs 28.5%), infecciones (50.3% vs 42.4%), fatiga (36.5% vs 30.0%) y diarrea (35.0% vs 22.1%). Las náuseas, infecciones, fatiga y diarrea la mayoría fueron de grado 1 y 2. Los EA de grado 3 y 4 más comunes fueron neutropenia (59.3% vs 0.9%), leucopenia (21.0% vs 0.6%), hipertensión (9.9% vs 10.9%), aumento de los niveles de alanina aminotransferasa (9.3% vs 1.2%), linfopenia (6.9% vs 0.9%) e incremento de los niveles de aspartato aminotransferasa (5.7% vs 1.2%). Los EA serios se presentaron en 71 (21.3%) pacientes del grupo ribociclib y en 39 (11.8%) pacientes del grupo placebo. Los pacientes que descontinuaron el tratamiento debido a progresión de la enfermedad en el grupo ribociclib fueron 87(26.0%) y 146 (43.7%) en el grupo placebo. Así mismo, ocurrieron 4 muertes, de las cuales 3 (0.9%) fueron en el grupo ribociclib y 1 (0.3%) en el grupo placebo (16).

Finn, R. y otros, publicó en 2016 un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III, doble ciego, denominado PALOMA 2 (NCT01740427), que incluyó mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptor de estrógeno positivo (HR+) y HER2 negativo, incluyendo 666, aleatorizados en 2:1, asignando 444 pacientes para recibir palbociclib (125 mg) más letrozol (2.5 mg) y 222 pacientes en el grupo placebo más letrozol. La dosis del tratamiento fue de 125 mg de palbociclib o placebo, administrado de forma oral, por tres semanas y una semana sin tratamiento; y 2.5 mg de letrozol administrado de forma oral, para uso continuo diario. En este ECA se evaluaron los siguientes desenlaces la sobrevida libre de progresión, sobrevida global, tasa de respuesta objetiva, entre otros. En cuanto a los resultados, se obtuvo que la media de SLP fue de 24.8 meses (95% CI, 2.1 – no establecido) en el grupo palbociclib vs 14.5 meses (95% CI, 12.9-17.1) en el grupo placebo (HR: 0.58, 95% CI, 0.46 - 0.72; P< 0.001). También se realizó una revisión independiente de SLP obteniendo un HR: 0.65 (95%, 0.51- 0.84; P=0.001). En el estudio los resultados SG no fueron significativos (19). La tasa de respuesta objetiva fue de 42.1% (95% CI, 37.5 - 46.9) en el grupo palbociclib y de 34.7 (95% CI, 37.5 – 46.9) en el grupo placebo (OR:1.40; 0.98 - 2.01; P=0.06). Los pacientes que descontinuaron el tratamiento

debido a progresión de la enfermedad en el grupo palbociclib fueron 172 (38.7%) y 125 (56.3) en el grupo placebo. En relación a los eventos adversos, se presentaron EA hematológicos de grado 3 o 4, los cuales fueron neutropenia (66.4% vs 1.4%), leucopenia (24.8% vs 0%), anemia (5.4% vs 1.8%) y trombocitopenia (1.6% vs 0%). Así mismo, neutropenia febril de grado 3 o 4 ocurrieron en 8 (1.8%) pacientes del grupo palbociclib y en 0 pacientes del grupo placebo. Los EA más comunes fueron fatiga (37.4% vs 27.5), náusea (35.1% vs 26.1%) y artralgia (33.3% vs 33.8%). Otros EA reportados fueron diarrea (26.1% vs 19.4%), tos (25.0% vs 18.9%) y estomatitis (15.3% vs. 5.9%). Los EA serios se presentaron 19.2% de los pacientes del grupo palbociclib y 12.6% del grupo placebo. Durante el periodo de tratamiento ocurrieron 10 (2.3%) muertes en el grupo palbociclib y 4 (1.4%) en el grupo placebo (20).

Tripathy, D. y otros, publicó en 2018 un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III, doble ciego, denominado MONALEESA 7 (NCT02278120), que incluyó 672 mujeres pre/ perimenopáusicas con cáncer de mama HR positivo, HER2 negativo avanzado, divididos en 335 pacientes para recibir ribociclib más goserelina y tamoxifeno o inhibidores de aromatasa (anastrozol o letrozol) y 337 pacientes para recibir placebo más goserelina y tamoxifeno o inhibidores de aromatasa (anastrozol o letrozol); goserelina (3.6mg) fue administrado subcutáneo en el día 1 de cada ciclo, tamoxifeno (20mg) e inhibidores de aromatasa (anastrozol 1mg o letrozol 2.5mg) fueron administrados una vez al día continuamente y ribociclib 600 mg (3 pastillas vía oral) al día por 3 semanas, continuado de una semana sin tratamiento. El objetivo principal del ECA fue evaluar sobrevida libre de progresión y los secundarios fueron sobrevida global, la tasa de respuesta objetiva, beneficio clínico, tiempo de respuesta, duración de la respuesta, calidad de vida y seguridad. La media de seguimiento fue de 19.2 meses. Dentro de los resultados se obtuvo que la media de SLP fue de 23.8 meses en el grupo ribociclib (95% CI 19.2- no alcanzado) vs 13.0 (95% CI 11.0- 16.4) en el grupo placebo (HR 0.55, 95% CI 0.44-0.69; $p < 0.0007$). La media de SLP por subgrupo de tamoxifeno ($n=177$) fue de 22.1 meses (95% CI 16.6-24.7) en el grupo ribociclib vs 11.0 meses (95% CI 9.1-16.4) en el grupo placebo (HR 0.59, 95% CI 0.39-0.88). En los pacientes que recibieron Inhibidores de aromatasa (IA) ($n=495$) la media de SLP fue de 27.5 (95% CI 19.1- no alcanzado) meses en el grupo ribociclib vs 13.8 meses (95% CI 12.6-17.4) en el grupo placebo (HR 0.57, 95% CI 0.44-0.74). Los resultados de sobrevida global fueron presentados en el estudio como el HR de muerte, siendo de HR:0.71 (95% CI, 0.54 a 0.95; $P=0.00973$) y la media de SG no fue reportada en el grupo ribociclib y en el grupo placebo fue de 40.9 (21). La media de tiempo de deterioro medido, establecida mediante la escala de calidad de vida, no fue alcanzada (95%CI 22.2 meses - no alcanzada) en el grupo ribociclib comparado a 21.2 meses (95% CI 15.4-23.0) en el grupo placebo (HR 0.70, 95% CI 0.53-0.92; $P=0.004$). Los eventos adversos de grado 3 o 4 más comunes fueron neutropenia (203 (61%) de 335 pacientes del grupo ribociclib y 12 (4%) de 337 pacientes del grupo placebo), leucopenia (48 (14%) grupo ribociclib y 4 (1%) grupo placebo) y aumento de alanina aminotransferasa (15 (5%) grupo ribociclib y 5 (1%) grupo placebo). Neutropenia febril sucedieron en 7 (2%) pacientes con ribociclib y en 2 (1%) pacientes con placebo. Infecciones de cualquier grado fueron registradas en 156 (47%) pacientes del grupo ribociclib y 124 (37%) pacientes del grupo placebo; las más comunes fueron infecciones del tracto respiratorio superior (11% y 9%, respectivamente) e infecciones del tracto urinario (9% y 8%). Infecciones de grado 3 fueron reportadas en 13 (4%) pacientes del grupo ribociclib y 4 (1%) pacientes del grupo placebo. Los eventos adversos serios se presentaron en 60 (18%) de los pacientes con ribociclib y en 39 (12%) de los pacientes del grupo placebo. Ocurrieron 11 muertes durante el tiempo de tratamiento (5 (1%) vs 6 (2%)), la

mayoría de muertes se debieron a la progresión del cáncer subyacente. Finalmente, los pacientes que descontinuaron el tratamiento debido a progresión de la enfermedad fueron 122 (36%) en el grupo ribociclib y 174 (52%) en el grupo placebo (22).

Tabla 4. Resultados de los estudios clínicos

Estudio	Desenlace	Resultados
Eficacia		
Hortobagyi, G. y otros. 2016	Sobrevida Libre de Progresión	Rib + Let: (95% CI, 19.3 - no alcanzada) Plac + Let: (95% CI, 13.0 - 16.5) (HR: 0.56; 95% CI, 0.43 - 0.72; P = 0.00000329)
	Sobrevida Global	Rib + Let: (95% CI, 52.4 - 71.0) Plac + Let: (95% CI, 47.2 - 59.7) (HR: 0.76; 95% CI, 0.63 - 0.93; P = 0.008)
	Tasa de respuesta general	Rib + Let: 40.7% (95% CI 35.4 a 46.0) Plac + Let: 27.5% (95% CI 22.8 a 32.3)
Finn, R. y otros. 2016	Sobrevida Libre de Progresión	Palb + Let: (95% CI, 2.1 - no alcanzada) Plac + Let: (95% CI, 12.9 - 17.1) (HR: 0.58; 95% CI, 0.46 - 0.72; P< 0.001)
	Sobrevida Global	Resultados no significativos.
	Tasa de respuesta objetiva	Palb + Let: 42.1% (95% CI, 37.5 - 46.9) Plac + Let: 34.7 (95% CI, 37.5 - 46.9)
Tripathy, D. y otros. 2018	Sobrevida Libre de Progresión	Rib + gose + tamo o IA: (95% CI 19.2- no alcanzado) Plac + gose + tamo o IA:(95% CI 11.0- 16.4) (HR 0.55, 95% CI 0.44-0.69; p< 0.0007)
	Sobrevida Global	Rib + gose + tamo o IA: No estimado Plac + gose + tamo o IA:(95% CI 37.8- no estimado) (HR:0.71; 95% CI 0.54 a 0.95; P=0.00973)
	Calidad de vida	Rib + gose + tamo o IA: (95%CI 22.2 - no alcanzada) Plac + gose + tamo o IA:(95% CI 15.4 - 23.0) (HR 0.70, 95% CI 0.53-0.92; P=0.004)
Seguridad		
Hortobagyi, G. y otros. 2016	Eventos adversos de grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia (59.3% vs 0.9%) • Leucopenia (21.0% vs 0.6%) • Hipertensión (9.9% vs 10.9%) • Aumento de los niveles de alanina aminotransferasa (9.3% vs 1.2%) • Linfopenia (6.9% vs 0.9%) • Incremento de los niveles de aspartato aminotransferasa (5.7% vs 1.2%)
	Eventos adversos serios	Rib + Let: 71 (21.3%) Plac + Let: 39 (11.8%)

	Descontinuación del tratamiento *	Rib + Let: 87 (26.0%) Plac + Let: 146 (43.7%)
Finn, R. y otros. 2016	Eventos adversos de grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia (66.4% vs 1.4%) • Leucopenia (24.8% vs 0%) • Anemia (5.4% vs 1.8%) • Trombocitopenia (1.6% vs 0%) • Neutropenia febril (1.8% vs 0%)
	Eventos adversos serios	Palb + Let: 19.2% Plac + Let: 12.6%
	Descontinuación del tratamiento *	Palb + Let: 172 (38.7%) Plac + Let: 125 (56.3)
Tripathy, D. y otros. 2018	Eventos adversos de grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia 203 (61%) vs 12 (4%) • Leucopenia 48 (14%) vs 4 (1%) • Aumento de alanina aminotransferasa 15 (5%) vs 5(1%)
	Eventos adversos serios	Rib + gose + tamo o IA: 60 (18%) Plac + gose + tamo o IA: 39 (12%)
	Infecciones de grado 3	Rib + gose + tamo o IA: 13 (4%) Plac + gose + tamo o IA: 4 (1%)
	Descontinuación del tratamiento *	Rib + gose + tamo o IA: 122 (36%) Plac + gose + tamo o IA: 174 (52%)

Notas: *descontinuación del tratamiento debido a progresión de la enfermedad. Let: letrozol. Rib: ribociclib. Palb: palbociclib. Gose: goserelina. Tamo: tamoxifeno. Plac: placebo. IA: inhibidores de aromatasa.

Fuente: elaboración propia.

7.2. Conclusiones de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias y costo de la tecnología

7.2.1. Costo de la tecnología

En la República Dominicana el precio al consumidor final de las tecnologías evaluadas son el siguiente:

- El precio de venta al consumidor final de una caja de 63 tabletas de ribociclib de 200mg es de RD\$309,154.21 pesos dominicanos (agosto 2023), equivalentes a US\$5,492.17⁵ dólares. El costo de un año (doce ciclos) de tratamiento con ribociclib asciende a RD\$3,709,850.52, siendo el costo en dólares US\$65,906.03.

⁵ Tasa de cambio de RD\$56.29 pesos dominicanos a UD\$1 dólares (07 de agosto de 2023), según tasa de cambio de compra del Banco Central de la República Dominicana.

- El precio de venta a consumir final de una caja de palbociclib 125mg de 21 cápsulas es de RD\$440,115.00, equivalentes a US\$7,818.71 dólares; y el costo de un año de tratamiento (12 ciclos) con palbociclib es de RD\$5,281,380.00, siendo este costo en dólares de US\$93,824.48.
- El precio de venta al consumidor final de la terapia endocrina con letrozol de 2.5mg (caja de 30 tabletas) es de RD\$1,942.50, equivalente a US\$34.51. El costo de un año (12 ciclos) de tratamiento con letrozol es de RD\$23,3010.00, siendo este costo en dólares de US\$414.11.
- El precio de venta al consumidor final de la terapia endocrina con anastrozol de 1mg (caja de 28 tabletas) es de RD\$3,574.20, equivalente a US\$63.50. El costo de un año (12 ciclos) de tratamiento con anastrozol es de RD\$42,890.40, siendo este costo en dólares de US\$761.95.
- El precio de venta al consumidor final de la terapia endocrina con tamoxifeno de 20mg (caja de 30 tabletas) es de RD\$505.00, equivalente a US\$8.97. El costo de un año (12 ciclos) de tratamiento con tamoxifeno es de RD\$6,060.00, siendo este costo de US\$107.66.

Tabla 5. Precios al consumidor final de Ribociclib, Palbociclib, Letrozol, Anastrozol y Tamoxifeno

Principio activo	Presentación	Precio (RD\$)	Precio (US\$*)	Costo anual (RD\$)	Costo anual (US\$*)
Ribociclib	KISQALI 200MG, CAJA DE 63 TABLETAS	309,154.21	5,492.17	3,709,850.52	65,906.03
Palbociclib	IBRANCE 125MG, CAJA DE 21CAP	440,115.00	7,818.71	5,281,380.00	93,824.48
Letrozol	2.5MG, UNA CAJA DE 30 COMPRIMIDOS	1,942.50	34.51	23,310.00	414.11
Anastrozol	AMTRAZ 1MG, UNA CAJA DE 28 TABLETAS	3,574.20	63.50	42,890.40	761.95
Tamoxifeno	20MG, UNA CAJA DE 30 COMPRIMIDOS	505.00	8.97	6,060.00	107.66

Nota: *Tasa de cambio de RD\$56.29 pesos dominicanos a UD\$1 dólares (07 de agosto de 2023), según tasa de cambio de compra del Banco Central de la República Dominicana.

Fuente: elaboración propia, precios de farmacia.

7.2.2. Evaluaciones de tecnologías Sanitarias

La Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina realizó un informe titulado “Palbociclib y Ribociclib en Cáncer de Mama Avanzado o Metastásico HR positivo HER2 negativo”, publicado en 2019, donde se evaluó la eficacia, seguridad y el impacto presupuestal de palbociclib y ribociclib en combinación a terapia endocrina. Dentro de las conclusiones se obtuvo que en mujeres con cáncer de mama HR positivo, HER2 negativo pre o perimenopáusicas, y sin tratamiento previo, el ribociclib asociado con inhibidores de aromatasa mejora la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión. En pacientes con cáncer de mama HR positivo, HER2 negativo posmenopáusicas, también sin tratamiento previo, inhibidores de CDK 4/6 asociados a inhibidor de aromatasa podrían mejorar la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión. También, para todas las comparaciones, los inhibidores de CDK 4/6 tuvieron un aumento de los eventos adversos serios frente a sus comparadores; y tendrían un impacto sobre la equidad y la salud pública probablemente negativos y suponen un alto impacto presupuestario en primera línea.

Al evaluar la evidencia disponible sobre palbociclib y ribociclib, el posible impacto de su incorporación de acuerdo al marco de valor establecido, se concluye que existe evidencia de alta calidad que muestra que la magnitud del beneficio clínico sería mayor para sobrevida global en mujeres pre/perimenopáusicas sin tratamiento previo; así mismo, un beneficio considerable para sobrevida global y mayor para sobrevida libre de progresión en mujeres postmenopáusicas sin tratamiento previo; el impacto en la equidad y en la salud pública de la incorporación de la tecnología de la tecnología serían probablemente negativos; y el impacto en el aspecto económico sería no favorable y de importante magnitud, poniendo en riesgo la sustentabilidad del resto de las prestaciones del sistema de salud.

Teniendo en cuenta la información disponible hasta el momento y el contexto actual, la Mesa Decisora NO recomienda la incorporación de esta tecnología a la cobertura obligatoria del país. Por otro lado, solo en caso de una reducción en el precio de la tecnología que permita garantizar la sustentabilidad del resto de las prestaciones esenciales como promoción de salud, prevención, tratamiento y rehabilitación para todos los beneficiarios del sistema de salud argentino, podría considerarse la cobertura para aquellos grupos de pacientes donde se observó una mejora en la sobrevida global de acuerdo a los estudios incluidos (23).

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de Perú publicó en 2021 una ETS titulada “Eficacia y seguridad de ribociclib en combinación con un inhibidor de la aromatasa y un agonista de LHRH en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama metastásico, HR positivo, HER2 negativo, sin crisis visceral, y sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica”, la cual tuvo por objetivo evaluar la mejor evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de ribociclib en combinación con un Inhibidores de Aromatasa (IA) y un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) en pacientes premenopáusicas con CMM, HR positivo, HER2 negativo, sin crisis visceral, y sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica. En esta ETS, se concluyó que el IETSI no aprueba el uso de ribociclib en combinación con un IA y un agonista de LHRH en pacientes premenopáusicas con CMM, HR positivo, HER2 negativo, sin crisis visceral, y sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica, debido al alto grado de incertidumbre en

relación al beneficio clínico de ribociclib y el alto impacto presupuestario que representaría para de EsSalud; adicional a esto, se resalta que la población de interés tiene una alternativa de tratamiento en EsSalud, que es la TE (tamoxifeno o un IA) con supresión ovárica (24).

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de Perú publicó en 2018 una ETS titulada “Eficacia y seguridad de palbociclib más letrozol en el tratamiento del cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos (HR+), HER2 negativo y sin tratamiento endocrino previo”, en la cual se concluyó que palbociclib no ha demostrado beneficio clínico adicional en términos de sobrevida global, ni mejora de calidad de vida o ni manejo de toxicidad frente a letrozol; y a su vez palbociclib está asociado a mayores costos adicionales debido a su mayor toxicidad frente a letrozol. Dado esto, el IETSI no aprueba el uso de palbociclib en combinación con letrozol en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, HER2 negativo, sin terapia previa (25).

El Ministerio de Salud de Chile publicó en 2017 un informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible, evaluado la eficacia y seguridad de palbociclib en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado en primera línea. En esta evaluación, se concluyó que palbociclib podría disminuir la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja. Palbociclib aumenta la sobrevida libre de progresión, pero también aumenta de manera importante los efectos adversos (principalmente leucopenia y neutropenia) y el impacto presupuestario estimado para el primer año de palbociclib es de CLP\$10,035 millones; el impacto calculado sobrepasa la disponibilidad del fondo (26).

7.2.3. Análisis de costo-efectividad

Buehler, A. y otros, publicaron en 2021 un análisis de costo-efectividad de ribociclib más letrozol vs palbociclib más letrozol, o letrozol en monoterapia en primera línea de tratamiento de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HR+/HER2-, desde la perspectiva de los pagadores privados de Brasil. Dentro de los resultados se obtuvo que el tratamiento total con ribociclib más letrozol fue de US\$72,091.82 vs US\$92,749.64 por palbociclib más letrozol, con un total de QALYs para cada tratamiento de 3.30 y 3.16, respectivamente, siendo ribociclib la terapia dominante, asociándose a una reducción de costos de US\$20,657.82 y una ganancia de QALYs de 0.14. En cuanto a la comparación de ribociclib más letrozol vs letrozol en monoterapia, el costo total de ribociclib más letrozol fue de US\$83,058.73 vs US\$29,215.10 letrozol en monoterapia; **y un total de QALYs de 3.84 vs 2.61, respectivamente; como resultado de la comparación de esta alternativa terapéutica se obtuvo un ICER de US\$43,826.91 por QALY (27).**

Mistry, R., y otros publicaron en 2018 un análisis de costo efectividad de ribociclib más letrozol vs palbociclib más letrozol, o letrozol en monoterapia en primera línea de tratamiento de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HR positivo y HER2 negativo, desde la perspectiva de los pagadores de Estados Unidos. En los resultados se obtuvo

que el tratamiento de ribociclib más letrozol tiene un costo de US\$432,095 vs US\$475,132 para palbociclib más letrozol y US\$287,180 para letrozol en monoterapia. El total de **QALYs para cada tratamiento fue de 3.07, 2.99 y 2.38 para ribociclib más letrozol, palbociclib más letrozol y letrozol, respectivamente.** En cuanto al costo incremental y QALYs, ribociclib más letrozol vs palbociclib más letrozol estuvo asociado a una reducción de costos de US\$43,037 y una ganancia de 0.086 QALYs, resultando ribociclib en la tecnología dominante. **Ribociclib más letrozol vs letrozol tuvo un costo incremental de US\$144,915 y un QALYs incremental 0.689, siendo el ICER de US\$210,369 por QALY (28).**

Zhang, B. y otros publicaron un análisis de costos efectividad en 2019, en cual tuvo por objetivo evaluar la costo-efectividad de ribociclib y palbociclib vs letrozol en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado HR+, HER2-, mediante un modelo de Markov, desde la perspectiva de Estados Unidos. Dentro de los resultados se obtuvo que **el tratamiento con letrozol tuvo un costo de US\$170,829 y 2.08 QALYs y el tratamiento de palbociclib más letrozol tuvo un costo de US\$475,339 y 2.56 QALYs, resultando en un ICER de US\$634,00 por QALY. El tratamiento de ribociclib mas letrozol resulto en un costo de US\$549,164 y 2.94 QALYs, resultando en un ICER de US\$440,000.** En los análisis realizados ribociclib y palbociclib no resultan costo-efectivo. Por otro lado, en el estudio se simularon otros modelos para identificar el precio en el que ribociclib o palbociclib resultarían costo-efectivo, mediante un umbral de US\$100,000 por QALY; para palbociclib el precio debe bajar un 71% a US\$3,800 por mes y ribociclib debe bajar un 67% a US\$4,300 por mes, para que estas opciones terapéuticas sean costo-efectivas (29).

7.3. Recomendaciones de Guías de Práctica Clínica

En esta sección se presentan las recomendaciones de Guías de Práctica Clínica de diferentes instituciones, detallando el uso y el grado de recomendación dado para Ribociclib y Palbociclib en el tratamiento de cáncer de mama metastásico con HR positivo y HER2 negativo, en pacientes sin tratamiento previo.

- La Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, National Comprehensive Cancer Network) recomienda el uso de palbociclib o ribociclib⁶ en combinación con inhibidores de aromatiza en el tratamiento de pacientes postmenopáusicas o premenopáusicas que reciben supresión ovárica con cáncer de mama avanzado HER2- sin terapia previa, resaltando a ribociclib como terapia preferida de categoría 1 (30).
- La guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, European Society for Medical Oncology) recomienda el uso de inhibidor selectivo de las cinasas dependiente de ciclinas CDK4 y CDK6 (palbociclib, ribociclib y abemaciclib) en combinación de terapia endocrina, considerando esta como la terapia estándar para el tratamiento de cáncer

⁶ Existe controversia sobre la elección del inhibidor de CDK4/6 debido a que no hay evidencia científica que compare cabeza a cabeza los agentes y existe algunas diferencias en las poblaciones en los estudios aleatorizados de fase 3.

de mama avanzado o metastásico HR positivo y HER2 negativo sin terapia previo, mediante recomendación I, A (31).

7.4. Conclusiones de agencias de ETS

A continuación, se presentan las recomendaciones de las diferentes agencias de ETS respecto al uso de ribociclib y palbociclib en primera línea de tratamiento en el cáncer de mama avanzado o metastásico HR positivo y HER2 negativo.

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, National Institute for Health and Care Excellence) del Reino Unido

- El NICE recomienda el uso de ribociclib en combinación con inhibidores de aromatasa como terapia inicial para el tratamiento de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HR positivo y HER2 negativo. **Ribociclib es recomendado solo si la compañía provee el descuento acordado para que el tratamiento sea costo-efectivo.** El precio en Reino Unido de ribociclib es de £\$2,950 por una caja de 63 tabletas de 200mg. (32).
- El NICE recomienda el uso de palbociclib en combinación con inhibidores de aromatasa como terapia inicial para el tratamiento de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HR positivo y HER2 negativo. **Palbociclib es recomendado siempre que la compañía provea el descuento acordado para que el tratamiento sea costo-efectivo.** El precio de palbociclib en Reino Unido es de £\$2,950 por una caja de 21 capsulas de 125 mg (en enero de 2017) (33).

La Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, Canada's Drug and Health Technology Agency)

- La CADTH recomienda el reembolso condicional de ribociclib en combinación con letrozol para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HR positivo y HER2 negativo, que no han recibido terapia previa, condicionado a que se mejore la costo-efectividad y que sea viable la adopción de este tratamiento (impacto presupuestal). El costo de un ciclo de tratamiento de ribociclib en Canadá asciende a CAD\$6,249.99 en 2018.

Los pacientes elegibles para el tratamiento deben tener un buen estado de desempeño y no ser resistentes a terapia neo o adyuvante con IA (estar libre de la enfermedad por al menos un año desde la finalización de la terapia previa adyuvante con IA), tener metástasis en el sistema nervioso central controlable o no activa. *En caso de no cumplir con las condiciones mencionadas, el comité pERC no recomienda el reembolso del medicamento (34).*

- La CADTH recomienda condicionalmente el reembolso de ribociclib en combinación con inhibidores de aromatasa no esteroideos y un antagonista de hormona luteinizante como terapia endocrina inicial en pacientes pre o perimenopausia con cáncer de mama

avanzado o metastásico HR positivo y HER2 negativo, considerando que se mejore la costo-efectividad y que sea viable la adopción de este tratamiento (impacto presupuestal). En Canadá, el costo de un ciclo (28 días) de tratamiento con ribociclib asciende a CAD\$5,332.95 (en 2020). Así mismo, el costo de ribociclib más letrozol y goserelina por ciclo es de CAD\$5,794.21 y el costo de ribociclib más anastrozol y goserelina por ciclo es de CAD\$5,768.95.

Los pacientes elegibles para reembolso del tratamiento son pacientes con peri o premenopausia que no han recibido terapia endocrina previa para el tratamiento de CMM; el tratamiento debe continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes deben tener un buen estado de desempeño, metástasis en el sistema nervioso central controlada o no activa y puede haber recibido terapia endocrina neo o adyuvante y una línea de quimioterapia para CMM. Los pacientes que hayan recibido terapia neo o adyuvante deben estar libre de la enfermedad por al menos un año desde la finalización de la terapia previa con IA o puede haber recaído durante o después de la finalización de la terapia previa con tamoxifeno. *En caso de no cumplir con las condiciones, el comité pERC no recomienda el reembolso del medicamento (35).*

- La CADTH recomienda el reembolso de palbociclib en combinación con letrozol condicionado a que se mejore la costo-efectividad del tratamiento. El reembolso debe ser para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HR positivo y HER2 negativo, sin terapia previa. El tratamiento debe continuar hasta presión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes deben tener un buen estado de desempeño y no deben haber presentado resistencia a terapia adyuvante con IA y tener metástasis en el sistema nervioso central controlable o no activa. El costo de un ciclo (28 días) de tratamiento con palbociclib en Canadá es de CAD\$6,250 y el costo de un ciclo (28 días) de tratamiento con letrozol CAD\$38.58 (36).

El Consorcio Escocés de Medicamentos (SMC, Scottish Medicines Consortium) expresa las siguientes recomendaciones sobre el uso de palbociclib y ribociclib:

- EL SMC recomienda el uso de ribociclib en combinación con inhibidores de aromatasa como terapia inicial para el tratamiento de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HR positivo y HER2 negativo. Esta recomendación tiene en cuenta los beneficios de un Plan de Acceso de Pacientes (PAS, Patient Access Scheme) que mejora la costo-efectividad de ribociclib (37).
- El consorcio recomienda el uso de palbociclib en combinación con inhibidores de aromatasa en cáncer de mama avanzado o metastásico con HR positivo y HER2 negativo, en primera línea de tratamiento. Esta recomendación tiene en cuenta los beneficios de un Plan de Acceso de Pacientes (PAS, Patient Access Scheme) que mejora la costo-efectividad de palbociclib, dependiendo de la disponibilidad continua del PAS en el Servicio Nacional de Salud (NHS, National Health Service) de Escocia o de un precio de lista equivalente o inferior (38) (39).

La Autoridad Sanitaria de Francia (HAS, Hauté Autorité de Santé)

- La opinión del comité de transparencia de HAS considera positivo un reembolso de KISQALI (ribociclib) en combinación con letrozol en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, HR+/HER2-, como tratamiento inicial basado en hormonoterapia o tras tratamiento previo con hormonoterapia en un plazo de más de 12 meses en mujeres posmenopáusicas, en ausencia de afectación visceral sintomática que amenace el pronóstico vital a corto plazo (40).
- La HAS emitió una opinión a favor del reembolso de ribociclib en combinación con un inhibidor de la aromatasa no esteroideo y un agonista LH-RH como tratamiento inicial basado en terapia hormonal en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, HR+/HER2-, sin afectación visceral sintomática que amenace a corto plazo pronóstico vital (41).
- En la evaluación realizada por HAS se concluyó que existe un beneficio clínico importante de palbociclib en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado HR+/HER2-, en ausencia de afectación visceral sintomática que amenace el pronóstico vital a corto plazo, no tratadas previamente para el estadio avanzado de su enfermedad y que no hayan recibido un inhibidor de la aromatasa no esteroideo como terapia adyuvante en los 12 meses anteriores y progreso terapéutico menor en comparación con letrozol solo (42).

Tabla 6. Resumen de recomendaciones de agencias de ETS, guías de práctica clínica e informes de ETS

Institución	País	Ribociclib + letrozol *	Palbociclib + letrozol *	Ribociclib + goserelina + tamoxifeno o IA **
Instituciones Financiadoras °				
National Institute for Health and Care Excellence	Reino Unido	Recomendación a favor, tomando en cuenta la realización de acuerdo de precio para el financiamiento (32).	Recomendación a favor, tomando en cuenta la realización de acuerdo de precio para el financiamiento (33).	N/A
Canada's Drug and Health Technology Agency	Canadá	Recomendación a favor, tomando en cuenta la realización de acuerdo de precio y cumplimiento de especificaciones de uso para el financiamiento (34).	Recomendación a favor, tomando en cuenta la realización de acuerdo de precio y cumplimiento de especificaciones de uso para el financiamiento (36).	Recomendación a favor, tomando en cuenta la realización de acuerdo de precio y cumplimiento de especificaciones de uso para el financiamiento (35).
Scottish Medicines Consortium	Escocia	Recomendación a favor, tomando en cuenta la realización de acuerdo de precio para el financiamiento (37).	Recomendación a favor, tomando en cuenta la realización de acuerdo de precio para el	N/A

			financiamiento (38) (39).	
Hauté Autorié de Sanité	Francia	Recomendación a favor, cumplimiento de especificaciones de uso para el financiamiento (40).	Recomendación a favor, cumplimiento de especificaciones de uso para el financiamiento (42).	Recomendación a favor, cumplimiento de especificaciones de uso para el financiamiento (41).
Guías de Práctica Clínica				
National Comprehensive Cancer Network	Estados Unidos	Recomendación a favor, como terapia preferida (Categoría 1) (30).	Recomendación a favor (30).	Recomendación a favor, como terapia preferida (Categoría 1) (30).
European Society for Medical Oncology		Recomendación a favor, calificada como I,A (31).	Recomendación a favor, calificada como I,A (31).	Recomendación a favor, calificada como I,A (31).
Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias				
Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud	Argentina	Recomendación no favorable. Si se considera la financiación debe realizarse un acuerdo de precio y delimitar población objetivo (23).	Recomendación no favorable. Si se considera la financiación debe realizarse un acuerdo de precio y delimitar población objetivo (23).	Recomendación no favorable. Si se considera la financiación debe realizarse un acuerdo de precio y delimitar población objetivo (23).
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación	Perú	N/A	Recomendación no favorable (25).	Recomendación no favorable (24).
Ministerio de Salud	Chile	N/A	Recomendación no favorable (26).	N/A

Notas: *Ribociclib + letrozol para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con CMM. *Palbociclib + letrozol para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con CMM. ** Ribociclib + goserelina + tamoxifeno o IA para el tratamiento de mujeres peri o premenopáusicas. ° Las recomendaciones a favor de las agencias de ETS fueron recomendaciones condicionales, estableciendo criterios específicos para la financiación de las tecnologías.

Fuente: elaboración propia.

8. Conclusiones

La evidencia científica de alta calidad sobre ribociclib en combinación con letrozol en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con Cáncer de Mama Avanzado o Metastásico (CMM) HR positivo y HER2 negativo sin terapia previa demuestra que incrementa la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global respecto a letrozol, aunque este último (sobrevida global) no es tan significativo; asimismo la tasa de respuesta general media fue mayor para ribociclib. **Por el contrario, los resultados de ribociclib en cuando al manejo de los eventos adversos exhiben un aumento de eventos adversos de grado 3 o 4 y EA serios frente a letrozol;** y los pacientes que descontinuaron el tratamiento debido a progresión de la enfermedad fueron menores con ribociclib.

Por otro parte, la evidencia científica sobre palbociclib en combinación con letrozol en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con CMM HR positivo y HER2 negativo sin terapia previa, **se evidencia que incrementa la sobrevida libre de progresión, sin embargo, no se exhiben resultados significativos de sobrevida global y la tasa de respuesta objetiva media no presenta mejoras importantes frente a letrozol.** En relación a los EA, palbociclib mostro mayores EA hematológicos de grado 3 o 4 y EA serios, por el contrario, los pacientes que descontinuaron el tratamiento debido a progresión de la enfermedad fueron menores con palbociclib en comparación con letrozol.

En cuanto a la evidencia científica de ribociclib en combinación con goserelina y tamoxifeno o inhibidores de aromatasa (anastrozol/ letrozol) para el tratamiento de mujeres peri y premenopáusicas, **esta demuestra que en términos de eficacia ribociclib mejora la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global frente a terapia endocrina, observándose un beneficio clínico en menor medida para Sobrevida Global (SG).** Con respecto a los eventos adversos, ribociclib aumenta los EA de grado 3 o 4, los EA serios y las infecciones de grado 3; en cambio se presentaron menor cantidad de paciente que descontinuaron el tratamiento con ribociclib.

Las evaluaciones de tecnologías sanitarias consultadas de Argentina, Perú y Chile concuerdan en no recomendar la financiación de los inhibidores de quinasa ribociclib y palbociclib en el tratamiento cáncer de mama HR positivo y HER2 negativo, tanto en mujeres postmenopáusicas, como en premenopáusicas, debido principalmente a un moderado beneficio clínico, alto impacto en la equidad, al alto costo de las tecnologías y al alto impacto presupuestal. **No obstante, de considerarse su financiamiento, recomiendan que sea delimitada correctamente la población objetivo del tratamiento y se realicen un acuerdo de precio para disminuir el impacto presupuestal.**

En relación al precio de venta al consumidor final de las tecnologías evaluadas, se constata que los precios de los inhibidores de quinasa (ribociclib y palbociclib) son significativamente mayores a los precios de la terapia endocrina con inhibidores de aromatasa (letrozol/ anastrozol) y tamoxifeno. En cambio, al observar el precio al consumidor final de los inhibidores de quinasa se encuentra que el precio de ribociclib es menor al de palbociclib.

Los análisis de costo efectividad desde la perspectiva de Brasil y Estados Unidos sugieren que ribociclib frente a letrozol para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con Cáncer de Mama Avanzado o Metastásico (CMM) HR positivo y HER2 negativo no es una opción terapéutica costo-efectiva. Asimismo, se constaron iguales resultados al analizar palbociclib frente a letrozol para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con CMM HR positivo y HER negativo, donde

palbociclib no es costo efectivo en Estados Unidos. Por otro lado, al analizar la costo-efectividad de ribociclib en comparación con palbociclib para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con CMM HR+ y HER2-, se encuentra que ribociclib es la opción terapéutica preferida resultando costo-ahorrativa tanto en Brasil como en USA.

Las guías de práctica clínica recomiendan los inhibidores de quinasa (ribociclib/palbociclib) como opciones terapéuticas para el tratamiento de cáncer de mama HR positivo y HER2 negativo en primera línea de tratamiento de mujeres postmenopáusicas y premenopáusicas, considerando a ribociclib como terapia preferida. De igual modo, las agencias de ETS recomiendan la financiación de ribociclib y palbociclib en combinación con terapia endocrina, siempre que los pacientes cumplan con los criterios descritos como población objetivo (mujeres postmenopáusicas o premenopáusicas, sin terapia sistemática previa, no resistente a terapia adyuvante con IA) y se realice una negociación de precio para mejorar la costo-efectividad del tratamiento.

Finalmente, el Plan de Servicios de Salud (PDSS) de nuestro país cuenta con opciones terapéuticas endocrinas (anastrozol, letrozol y tamoxifeno) que responden al tratamiento del Cáncer de Mama Avanzado o Metastásico (CMM) HR positivo y HER2 negativo, por lo que la población afiliada al Seguro Familiar de Salud (SFS) para este padecimiento, cuenta con coberturas que garantizan la protección financiera a estos afiliados.

9. Referencias bibliográficas

1. American Cancer Society. ¿Qué es el cáncer de seno? [En línea] 18 de septiembre de 2019. <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/acerca/que-es-el-cancer-de-seno.html>.
2. F. Cardoso a, A. Costa, L. Norton, E. Senkus, et all. *ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2014.08.009>.
3. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Cáncer de mama. [En línea] <https://www.paho.org/es/temas/cancer-mama>.
4. Instituto Nacional del Cancer (NIH). Cáncer de mama. *Exámenes de detección del cáncer de seno (mama) (PDQ®)*. [En línea] 21 de Octubre de 2022. https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/paciente/deteccion-seno-pdq#_13.
5. American Cancer Society. Tratamiento del cáncer de seno en etapa IV (metastásico). [En línea] 25 de Agosto de 2022. <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/tratamiento/tratamiento-del-cancer-del-seno-segun-su-etapa/tratamiento-del-cancer-de-seno-en-etapa-iv-avanzado.html>.
6. Medline Plus. Biblioteca Nacional de Medicina. *Ribociclib*. [En línea] Diciembre de 2020. <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a617008-es.html>.
7. Food and Drug Administration (FDA). Access data. *Ribociclib*. [En línea] 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/209092s013,209935s021bl.pdf.
8. European Medicine Agency (EMA). Kisqali. *Ribociclib*. [En línea] 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_en.pdf.
9. Medline Plus. Biblioteca Nacional de Medicina. *Palbociclib*. [En línea] 2019. <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a615013-es.html>.
10. Food and Drug Administration (FDA). Drug Databases. *Palbociclib*. [En línea] 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/212436s003lbl.pdf.
11. Ministerio de Salud Pública . Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. *Palbociclib*. [En línea] 2023. https://msp.gob.do/web/?page_id=2558.
12. European Medicine Agency (EMA). IBRACE. *Palbociclib*. [En línea] 26 de Mayo de 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_en.pdf.
13. Instituto Nacional del Cáncer. Terapia hormonal para tratar el cáncer. [En línea] 29 de Abril de 2015. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-hormonal>.

14. Consejo Nacional de la Seguridad Social (CNSS). RESOLUCIONES DE LA SESIÓN EXTRAORDINARIA No. 431. [En línea] 19 de Octubre de 2017. <https://www.cnss.gob.do/phocadownload/Documentos/resoluciones/Resoluciones%20sesion%20431%20vf.pdf>.
15. —. RESOLUCIONES DEL ACTA NO. 227, CORRESPONDIENTES A LA SESION EXTRAORDINARIA DEL CNSS, CELEBRADA EL 21 DE DICIEMBRE 2009. 2009. <https://cnss.gob.do/phocadownload/Documentos/resoluciones/2009/Diciembre%20227-01%20-%20227-02.pdf>.
16. Hortobagyi, G.N., Stemmer, S.M., Burris, H.A., Yap Y.-S., Sonke, G.S., Paluch-Shimon, S., M., Campone, K.L., et al. *Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer*. 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1609709.
17. Hortobagyi, G. N., Stemmer, S. M., Burris, H. A., et al. *Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer*. s.l. : *Annals of Oncology* 29: 1541–1547, 2018, 2018. doi:10.1093/annonc/mdy155.
18. Hortobagyi, G.N., Stemmer, S.M., Burris, H.A., Yap Y.-S., Sonke, et al. *Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer*. 2022. NCT01958021. DOI: 10.1056/NEJMoa2114663.
19. Finn, R. S., Rugo H. S., Dieras, V. C., Harbeck N., et al. *Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC)*. s.l. : *Journal of Clinical Oncology* 40, no. 17_suppl (June 10, 2022), 2022. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1003.
20. Finn, R. S., Martin, M., Rugo, H. S., Jones, S., et al. *Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer*. 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1607303.
21. Im, S.-A., Lu, Y.-S., Bardia, A., Harbeck, N., Colleoni, M., Franke, F., Chow, L., et al. *Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer*. 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1903765.
22. Im, S.-A., Lu, Y.-S., Bardia, A., Harbeck, N., Colleoni, M., Franke, F., et al. *Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial*. 2018. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30292-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4).
23. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC). *Palbociclib y ribociclib en cáncer de mama avanzado o metastásico RH positivo HER2 negativo*. Buenos Aires, Argentina. : s.n., Noviembre, 2019. www.argentina.gob.ar/salud/conetec.
24. El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) . *Eficacia y seguridad de ribociclib en combinación con un IA y un agonista de LHRH en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama metastásico, RH+, HER2-, sin crisis visceral, y sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica*. Lima, Perú : Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 026-DETS-IETSI-2021, 2021.

25. IETSI-EsSalud. *Eficacia y seguridad de palbociclib más letrozol en el tratamiento del cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, HER2 negativo y sin tratamiento endocrino previo*. Lima, Perú : Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología , 2018. N. 044-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018.
26. Ministerio de Salud. *Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Cáncer de Mama*. Santiago : s.n., 2017.
27. Buehler, A. M., Castilho G., Dionne, P. A., y Stefani, S. *Cost-effectiveness of ribociclib plus letrozole versus palbociclib plus letrozole or letrozole as monotherapy in first-line treatment of postmenopausal women with HR+/HER2- advanced or metastatic breast cancer*. 2021.
28. Mistry, R., May, J. R., Suri, G., Young, K., Brixner D., et all. *Cost-Effectiveness of Ribociclib plus Letrozole Versus Palbociclib plus Letrozole and Letrozole Monotherapy in the First-Line Treatment of Postmenopausal Women with HR+/HER2- Advanced or Metastatic Breast Cancer: A U.S. Payer Perspective*. 2018.
29. Zhang, B. y Long, E. F. *Cost-effectiveness analysis of palbociclib or ribociclib in the treatment of advanced hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer*. 2019. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05190-3>.
30. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer*. Marzo, 2023.
31. Gennari, A., André, F., Barrios, Cortés, C. H., et all. *ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer*. Octubre 2021. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>.
32. Nacional Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer . NICE guidance*. [En línea] 20 de Diciembre de 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta496/resources/ribociclib-with-an-aromatase-inhibitor-for-previously-untreated-hormone-receptorpositive-her2negative-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer-pdf-82605090314437>.
33. Nacional Institute for Health and Care Excellence. *Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. NICE guidance*. [En línea] 2017 de Diciembre de 20. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta495/resources/palbociclib-with-an-aromatase-inhibitor-for-previously-untreated-hormone-receptorpositive-her2negative-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer-pdf-82605088634821>.
34. Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). *Kisqali for metastatic breast cancer . Final Recommendation*. [En línea] 17 de Octubre de 2018. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ribociclib_kisqali_mbc_fn_rec.pdf.
35. Canada's Drug and Health Technology Agency. *pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC) FINAL RECOMMENDATION. Kisqali for advance or metastatic breast cancer*. [En línea] 4 de Junio de 2020. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10194RibociclibMBC_FnRec_Chair%20Approved_Post04Jun2020_final.pdf.

36. Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). Ibrance for advanced breast cancer. *Reimbursement Review*. [En línea] 21 de Noviembre de 2016. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_palbociclib_ibrance_resub_abc_fn_rec.pdf.
37. Scottish Medicines Consortium (SMC). Ribociclib. *Advice on new medicines*. SMC No. 1295/18. [En línea] 9 de Febrero de 2018. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3141/ribociclib-kisqali-final-feb-2018-for-website.pdf>.
38. Scottish Medicines Consortium. Palbociclib (Ibrance). *Advice (SMC1276)*. [En línea] 10 de Noviembre de 2017. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3260/palbociclib-ibrance-final-nov-2017-for-website.pdf>.
39. Scottish Medicines Consortium (SMC). Palbociclib. *Advice on new medicines (SMC2149)*. [En línea] 7 de Junio de 2019. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4533/palbociclib-ibrance-final-june-2019-for-website.pdf>.
40. Haute Autorité de Santé (HAS). OPINIONES SOBRE MEDICAMENTOS. *Ribociclib*. [En línea] 4 de Enero de 2023. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-05/kisqali_040123_summary_ct19832.pdf.
41. —. KISQALI (ribociclib). *OPINIONES SOBRE MEDICAMENTOS*. [En línea] 01 de Septiembre de 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3199713/fr/kisqali-ribociclib.
42. —. IBRANCE (palbociclib). *Transparency committee opinion*. [En línea] Marzo de 2019. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/ibrance_asso_letrozole_summary_ct17010.pdf.

10. Anexos

Anexo 1. Evaluación de calidad de la evidencia científica

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ribociclib + letrozol	Placebo + letrozol	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Sobrevida libre de progresión

1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	87/334 (26.0%)	146/334 (43.7%)	HR 0.56 (0.43 a 0.72)	162 menos por 1,000 (de 218 menos a 98 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
----------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	----------------	-----------------	-----------------------	---	--------------	---------

Sobrevida global

1 ²	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	181/334 (54.2%)	219/334 (65.6%)	HR 0.76 (0.63 a 0.93)	100 menos por 1,000 (de 167 menos a 27 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
----------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	-----------------	-----------------------	---	--------------	---------

Neutropenia grado 3 y 4

1 ³	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	207/334 (62.0%)	4/330 (1.2%)	RR 51.13 (19.23 a 135.91)	608 más por 1,000 (de 221 más a 1,000 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
----------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	--------------	---------------------------	--	--------------	------------

Leucopenia grado 3 y 4

1 ³	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	71/334 (21.3%)	3/330 (0.9%)	RR 23.38 (7.44 a 73.50)	203 más por 1,000 (de 59 más a 659 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
----------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	----------------	--------------	-------------------------	---	--------------	------------

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

Referencias

- Hortobagyi, G.N., Stemmer,S.M., Burris,H.A., Yap Y.-S., Sonke,G.S., Paluch-Shimon,S.,M., Campone,K.L., et all. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. 2016.
- Hortobagyi, G.N.,Stemmer,S.M.,Burris,H.A.,Yap Y.-S.,Sonke,et all. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. 2022.

3. Hortobagyi, G. N., Stemmer, S. M., Burris, H. A., et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Annals of Oncology*; 2018.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Palbociclib + Letrozol	Placebo + Letrozol	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Sobrevida Libre de Progresión

1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	194/444 (43.7%)	137/222 (61.7%)	HR 0.58 (0.46 a 0.72)	190 menos por 1,000 (de 260 menos a 118 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
----------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	-----------------	------------------------------	---	--------------	---------

Neutropenia grado 3 y 4

1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	295/444 (66.4%)	54/222 (24.3%)	RR 2.73 (2.15 a 3.48)	421 más por 1,000 (de 280 más a 603 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
----------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	----------------	------------------------------	---	--------------	------------

Leucopenia grado 3 y 4

1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	110/444 (24.8%)	0/222 (0.0%)	no estimable		⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
----------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	--------------	--------------	--	--------------	------------

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

Referencias

1. Finn, R. S., Martin, M., Rugo, H. S., Jones, S., et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. 2016.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ribociclib + TE	Placebo + TE	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Sobrevida Libre de Progresión

1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	131/335 (39.1%)	187/337 (55.5%)	HR 0.55 (0.44 a 0.69)	196 menos por 1,000 (de 255 menos a 127 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
----------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	-----------------	------------------------------	---	--------------	---------

Sobrevida Global

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ribociclib + TE	Placebo + TE	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1 ²	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	83/335 (24.8%)	109/337 (32.3%)	HR 0.71 (0.54 a 0.95)	81 menos por 1,000 (de 133 menos a 13 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Calidad de vida

1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno		0.0%	RR 0.70 (0.53 a 0.92)	0 menos por 1,000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
----------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	--	------	------------------------------	---	--------------	------------

EA: neutropenia de grado 3 o 4

1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	203/335 (60.6%)	12/337 (3.6%)	no estimable		⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
----------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	---------------	--------------	--	--------------	------------

EA: Leucopenia de grado 3 o 4

1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	48/335 (14.3%)	4/337 (1.2%)	no estimable		⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
----------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	----------------	--------------	--------------	--	--------------	------------

Eventos adversos serios

1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	60/335 (17.9%)	39/337 (11.6%)	no estimable		⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
----------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	----------------	----------------	--------------	--	--------------	------------

CI: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **RR:** Razón de riesgo

Referencias

1.Im, S.-A.,Lu,Y.-S.,Bardia,A.,Harbeck,N.,Colleoni,M.,Franke,F.,et all. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. 2018.

2.Im, S.-A.,Lu,Y.-S.,Bardia,A.,Harbeck,N.,Colleoni,M.,Franke