

# INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO (ETS-EMC)

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 09-2024

Mayo, 2024

**Ribociclib en mujeres pre/perimenopáusicas con el diagnóstico de cáncer de mama RH(+) HER2(-) metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1 y que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previamente**

## **Red Nacional de Evaluación de Tecnología en Salud - RENETSA**

Informe elaborado según Documento Técnico: Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo, aprobado mediante Resolución Jefatural N° 243-2022-J-OPE/INS

**CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA EN SALUD**



Dr. Víctor Javier Suárez Moreno  
Presidente Ejecutivo  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Raúl Alonso Timaná Ruiz  
Director  
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Dr. Raúl Alonso Timaná Ruiz  
Responsable  
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud  
Instituto Nacional de Salud  
Av. Defensores del Morro 2268 (Ex Huaylas) - Chorrillos  
Lima 09, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio fue generado en respuesta a un requerimiento del Comité Farmacoterapéutico del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur (IREN-SUR)

La evaluación de la tecnología sanitaria se ha realizado considerando los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, eficacia, seguridad, balance de efectos, certeza de la evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad. A través de un proceso transparente y colaborativo, los resultados de esta evaluación han sido valorados por un grupo de trabajo para formular una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través del Centro de Evaluaciones de Tecnologías en Salud (CETS), participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

## Equipo metodológico

Lesly Chávez Rimache. Equipo metodológico de la ETS-EMC. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Stefanny María Huamán Camacho. Equipo metodológico de la ETS-EMC (Estudio de costos). Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

## Revisores

Sergio Goicochea Lugo. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Karen Huamán Sánchez. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

## Repositorio general de evaluaciones de tecnologías sanitarias de RENETSA:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/colecciones/11902-renetsa>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-No Derivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

### Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Ribociclib en mujeres pre/perimenopáusicas con el diagnóstico de cáncer de mama RH(+) HER2(-) metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1 y que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previamente. Elaborado por Lesly Chávez Rimache, Stefanny María Huamán Camacho. Lima: Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud, mayo de 2024. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-2024.

## TABLA DE CONTENIDO

SIGLAS Y ABREVIATURAS .....	7
MENSAJES CLAVE .....	8
RESUMEN EJECUTIVO .....	10
I INTRODUCCIÓN .....	18
I.1 Cuadro clínico .....	18
I.2 Tecnología sanitaria .....	19
I.3 Justificación de la evaluación .....	21
II OBJETIVOS .....	21
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC .....	22
III.1 Formulación de pregunta PICO .....	22
III.2 Graduación de los desenlaces .....	24
IV METODOLOGÍA .....	24
IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad) .....	24
IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés .....	28
IV.3 Recursos necesarios (Costos) .....	29
IV.4 Costo-efectividad .....	31
IV.5 Identificación de la evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad .....	32
V RESULTADOS .....	33
V.1 CARGA DE ENFERMEDAD .....	33
V.2 NECESIDAD CLÍNICA .....	33
V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD) .....	33
V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA .....	48
V.5 BALANCE DE EFECTOS .....	48
V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN .....	54
V.7 EQUIDAD .....	54
V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS) .....	55
V.9 COSTO-EFECTIVIDAD .....	56
VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS .....	57
VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN .....	58
VIII CONCLUSIONES .....	61
IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC .....	63
X DECLARACIÓN DE INTERESES .....	64
XI FINANCIAMIENTO .....	64
XII REFERENCIAS .....	64
XIII ANEXOS .....	68
ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	68

Anexo 1a. Estrategia de búsqueda para evaluación de los subrogados .....	68
Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad .....	70
Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad .....	71
Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad .....	72
Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad .....	73
Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad .....	74
Anexo 1c. Estrategias de búsqueda para identificar diferencias mínimas importantes	74
Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para valores o preferencias de los pacientes .....	75
Anexo 1e. Estrategias de búsqueda para evidencia económica .....	77
Anexo 1f. Estrategias de búsqueda para evidencia sobre el impacto en la equidad en salud.....	79
<b>ANEXO 2. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA PARA EFICACIA Y SEGURIDAD .....</b>	<b>83</b>
<b>ANEXO 3. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO.....</b>	<b>84</b>
<b>ANEXO 4. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y DEL RIESGO DE SESGO .....</b>	<b>88</b>
<b>ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD .....</b>	<b>94</b>
<b>ANEXO 6. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA ETS-EMC Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN .....</b>	<b>103</b>
<b>ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS POR CADA PARTICIPANTE EN LA ETS-MC.....</b>	<b>104</b>
<b>ANEXO 8. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN (ETD) .....</b>	<b>105</b>

## SIGLAS Y ABREVIATURAS

AVISA	Años de Vida Saludables Perdidos
AVD	Años de Vida vividos con Discapacidad
AVP	Años de Vida Perdidos por muerte prematura
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CDC-Perú	Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades de Perú
CETS	Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
CONETEC	Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DGAIN	Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
DPCAN	Dirección de Prevención y Control de Cáncer
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
ECOG	Clasificación del estado funcional según la escala Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ESSALUD	Seguro Social de Salud del Perú
EtD	Marco de la evidencia para la recomendación (del inglés “Evidence to decision / recommendation”)
ETS-EMC	Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio
FDA	Food and Drug Administration
RH(+)	Receptor hormonal positivo
HER2(-)	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IC	Intervalo de Confianza
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
INS	Instituto Nacional de Salud
IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
MINSA	Ministerio de Salud
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RoB	Risk of Bias
RS	Revisión sistemática
TS	Tecnología Sanitaria
UI	Uncertainty Intervals

## MENSAJES CLAVE

- Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur (IREN-SUR).
- El cáncer de mama es la primera causa de muerte por neoplasia maligna en mujeres. A nivel mundial en el 2022, se produjeron más de 2.3 millones de casos nuevos y 666 103 muertes por cáncer de mama. En Latinoamérica, la tasa de incidencia es de 48.7 casos nuevos por cada 100 000 habitantes. Según los subtipos moleculares, el más frecuente es el subtipo con el receptor hormonal positivo [RH (+)] y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo [HER2 (-)], representando el 58.2% de casos. En el Perú, se ha reportado una incidencia de cáncer de mama de 37.6 casos nuevos por 100 000 habitantes. Además, el cáncer de mama produjo 39 139 años de vida saludables perdidos (AVISA) y 9049 años vividos por discapacidad (AVD). No se dispone de datos epidemiológicos en el Perú para mujeres pre/perimenopáusicas con cáncer de mama RH(+) HER2(-) metastásico, sin crisis visceral, que han fallado a primera línea de terapia endocrina.
- El ribociclib es un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina (CDK) 4/6. Su mecanismo de acción radica en la inhibición selectiva de las enzimas CDK4 y CDK6. Producto de ello, se detiene la progresión del ciclo celular en la fase G1, inhibiendo el crecimiento celular y promoviendo la muerte celular programada (apoptosis) de las células cancerosas.
- La pregunta PICO ajustada y validada fue la siguiente, **P:** mujeres pre/perimenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo RH (+) y HER2(-) metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, y que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previamente; **I:** ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH); **C:** terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH; **O:** supervivencia global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico), tasa de respuesta completa (importante), tiempo a la quimioterapia (importante) y eventos adversos de grado 3 y 4 (importante).
- Los resultados sobre eficacia y seguridad de ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH versus la terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH proceden de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase 3 que incluyó un total de 672 pacientes (MONALEESA-7).

- El grupo de trabajo consideró que los efectos deseables e indeseables fueron pequeños con una certeza global de la evidencia muy baja. En relación con el balance de los efectos, el grupo de trabajo consideró que “no se favorece a la intervención ni al comparador” por mayoría de votos.
- El grupo de trabajo consideró que la adición de ribociclib a la terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más la supresión ovárica con un análogo de GnRH produce costos extensos, probablemente no tenga un impacto en la equidad en salud y se consideró que se dispone de alternativas de tratamiento recomendadas como la terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más la supresión ovárica con un análogo de GnRH (los cuales están disponibles en el PNUME).
- Finalmente, el grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso de ribociclib con la terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa y más la supresión ovárica con un análogo de GnRH en mujeres pre/perimenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama RH(+) y HER2(-) metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, y que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previamente.

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

#### Cuadro clínico

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por neoplasia maligna en mujeres. A nivel mundial, en el 2022, se produjeron 2.3 millones de casos nuevos y 666 103 muertes por cáncer de mama. En Latinoamérica, se estimó que la tasa estandarizada de incidencia es de 48.7 casos nuevos por cada 100 000 habitantes. Sobre la carga de enfermedad, los reportes nacionales informan que el cáncer de mama tiene una incidencia de 37.6 casos nuevos por cada 100 000 habitantes y produjo 39 139 años de vida saludables perdidos (AVISA) así como 9 049 años vividos por discapacidad (AVD). Según los subtipos moleculares, el más frecuente es el subtipo RH(+) y HER2(-), representando el 58.2% de casos. No se dispone de datos específicos epidemiológicos en el Perú para mujeres pre/perimenopáusicas con cáncer de mama RH (+) HER2(-) que han fallado a primera línea de terapia endocrina.

#### Tecnología sanitaria

El ribociclib es un inhibidor de la cinasa 4 dependiente de las ciclinas (CDK4) y la cinasa 6 dependiente de ciclinas (CDK6). Estas cinasas son proteínas que inducen el crecimiento tumoral. En Perú, el ribociclib cuenta con registro sanitario (N° EE10867), otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). Actualmente, ribociclib no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

#### Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realizó a solicitud de Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur (IREN SUR) mediante Oficio N°475-2023-GRA/GRS/GR-IREN-SUR, en el marco del artículo 13, numeral 13.8 y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N°004-2022-SA.

### OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de ribociclib en mujeres pre/perimenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo [RH(+)] y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo [HER2(-)] metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, y que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previamente.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de ribociclib más terapia endocrina (anastrozol) y supresión ovárica (análogo de GnRH) en este grupo de pacientes.

## **METODOLOGÍA**

A partir de una pregunta clínica, se realizó una ETS-EMC sobre ribociclib más terapia endocrina (anastrozol) y supresión ovárica (análogo de GnRH) considerando diez criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, balance de efectos, certeza de evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad. Para ello, se siguió la metodología desarrollada por el grupo de trabajo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) en base a los marcos *Evidence to decision* (EtD).

### **Pregunta clínica y graduación de desenlaces**

Se validó la pregunta clínica y se graduó la importancia de los desenlaces con participación de profesionales de la institución solicitante y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC. Se revisó información sobre la condición de salud de la presente evaluación para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta clínica guardan relación con los valores, preferencias y expectativas de tratamiento de los pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo [RH(+)] y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo [HER2(-)] metastásico.

### **Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)**

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE (a través de Embase.com), Scopus, Cochrane Library y LILACS (Biblioteca virtual en salud) desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 23 de febrero de 2024. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un revisor y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. Se evaluó el riesgo de sesgo mediante la herramienta *Risk of Bias 1.0* (RoB 1.0) de la Colaboración Cochrane. La certeza de la evidencia se determinó mediante la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) y pudo ser muy baja, baja, moderada, o alta. Se utilizó una tabla de resumen de evidencia (SoF) para presentar los efectos para cada desenlace y se comunicaron mediante fraseos establecidos por la metodología GRADE.

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables se tomó en cuenta los efectos absolutos de los desenlaces críticos y su certeza de evidencia. Para ello, previo a la

formulación de recomendaciones, el grupo de trabajo estableció tres umbrales clínicos para cada desenlace crítico a partir de diferencias mínimas importantes reportadas en la literatura y la opinión de expertos. Los umbrales permitieron diferenciar entre magnitudes de efecto trivial, pequeño, moderado y grande.

Para el balance entre los efectos deseables e indeseables, la dirección de la recomendación estuvo en base a la magnitud de los efectos absolutos de los potenciales beneficios y daños, considerando la certeza de evidencia para cada desenlace. La certeza global de la evidencia para esta recomendación estuvo en base a la certeza de evidencia más baja para los desenlaces relevantes para tomar la decisión.

### **Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad**

Para estimar la carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (GBD), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC) - Perú. Adicionalmente, se realizó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad (“*burden of disease*”, “*burden*”, “*DALY*”).

Para evaluar la necesidad clínica, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y se consultaron Guías de Práctica Clínica (GPC) relevantes para pacientes con esta condición, con el objetivo de determinar si las alternativas terapéuticas actualmente disponibles en el PNUME son consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes.

Para informar el impacto sobre la equidad en salud, se realizó una búsqueda de estudios a través de la plataforma EVID@Easy y en MEDLINE (a través de PubMed) hasta el 30 de marzo del 2024 aplicando filtros para estudios locales o regionales.

### **Recursos necesarios (costos)**

Se desarrolló un estudio de costo de enfermedad desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos. Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos *bottom-up* y enfoque epidemiológico de prevalencia.

Se definieron 2 variantes clínicas basadas en el tipo metástasis (metástasis ósea y otras metástasis [hígado, pulmón]).

## Costo-efectividad

Para informar sobre la costo-efectividad, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), se consultó las páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnología sanitaria sanitarias (ETS) como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios económicos en un contexto local o regional publicados hasta el 20 de marzo del 2024.

## Elaboración de la recomendación

Se convocó a un Grupo de Trabajo conformado por representantes de la IPRESS solicitante (IREN SUR), de la Red Oncológica Nacional (RON), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) y del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISAL). El equipo metodológico de CETS-INS presentó la evidencia para apoyar la evaluación de los diez criterios mencionados. Los juicios para cada uno de los criterios fueron tomados por el Grupo de Trabajo mediante consenso o mayoría simple obtenida por votación a mano alzada.

## RESULTADOS

**Pregunta clínica:** La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente, **P:** mujeres pre/perimenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo [RH(+)] y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo [HER2(-)] metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, y que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previamente; **I:** ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH); **C:** terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH; **O:** sobrevida global, calidad de vida, eventos adversos serios, tasa de respuesta completa, tiempo a la quimioterapia y eventos adversos grado 3 y 4. La graduación de desenlaces fue la siguiente: desenlaces críticos (sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios) y desenlaces importantes (tasa de respuesta completa, tiempo a la quimioterapia y eventos

adversos de grado 3 a 4). Para la formulación de la recomendación se consideraron los desenlaces críticos.

**Necesidad clínica:** Existe un documento técnico nacional vigente en la cual, para la población de interés, se recomienda administrar la terapia endocrina con la supresión ovárica. Actualmente, tanto la terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa (anastrozol) como la supresión ovárica con un análogo de GnRH se encuentran disponibles en el PNUME. Por ello, el grupo de trabajó valoró por unanimidad este criterio como que **“existe alternativa”**.

**Efectos deseables e indeseables:** La evidencia de soporte para la evaluación de la eficacia y seguridad del ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH procede de un ECA de fase 3 que presenta los resultados para los desenlaces críticos de sobrevida global (a una mediana de seguimiento de 53.5 meses), calidad de vida (hasta los dos años) y eventos adversos serios (seguimiento mayor a una mediana de seguimiento de 53.5 meses). Se encontró que, al brindar ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH en lugar de la terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH, la evidencia es muy incierta (certeza de la evidencia muy baja) sobre el efecto en la sobrevida global a una mediana de seguimiento de 53.5 meses. La diferencia absoluta en la probabilidad de mortalidad fue de  $-9.0\%$  con IC95%:  $-15.4\%$  a  $-1.4\%$  (beneficio de magnitud pequeño). En cuanto a calidad de vida, se identificó un beneficio de magnitud trivial ( $+1.7$  puntos con IC 95%: no se pudo determinar) con certeza de la evidencia baja. El grupo de trabajo mencionó que, si bien la certeza de evidencia fue muy baja para sobrevida global y baja para calidad de vida, el uso de ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH mostró una tendencia al beneficio de magnitud **“pequeña”**.

Por otro lado, respecto a los daños, la evidencia es muy incierta (certeza de evidencia muy baja) sobre el efecto en el desenlace crítico de eventos adversos serios. La diferencia absoluta fue de  $+9.6\%$  con IC 95%:  $+3.1\%$  a  $+18.8\%$  (daño de magnitud pequeña). El grupo de trabajo consideró que, si bien la certeza de evidencia fue muy baja para todos los resultados, el uso de ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH mostró una tendencia al daño de magnitud **“pequeña”**.

**Balance de efectos deseables e indeseables:** El grupo de trabajo consideró por mayoría de votos que los beneficios y los daños fueron pequeños con una certeza de la evidencia muy baja. Con la información presentada sobre la eficacia y seguridad, se consideró por mayoría,

que el balance de los efectos deseables e indeseables **“no favorece a la intervención (ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH) ni al comparador”**. Cuatro miembros del grupo de trabajo votaron por la opción “no favorece a la intervención ni al comparador” debido a que los beneficios y los daños fueron pequeños y la certeza de la evidencia es muy baja y dos miembros consideraron la opción de “favorece a la intervención” debido a los potenciales efectos beneficiosos de la intervención.

**Nivel de innovación:** Se considera que una tecnología sanitaria es innovadora si genera una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes, en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada. La decisión del grupo de trabajo por mayoría de votos fue considerar al ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH como una tecnología **“no innovadora”** dado que la certeza de la evidencia es muy baja en los desenlaces evaluados.

**Equidad:** No se identificaron estudios que evaluaran el impacto de ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH en la equidad en salud. El grupo de trabajo deliberó por mayoría de votos que la TS evaluada **“probablemente no tenga algún impacto en la equidad”**. Los argumentos que se consideraron para este juicio fue que al adicionar este ribociclib a la terapia estándar no se requeriría de dispositivos o exámenes adicionales ya que se administra por vía oral.

**Recursos necesarios (costos):** El análisis de recursos necesarios (costos) determinó que el uso de ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH en la población objetivo genera un incremento anual en los costos por paciente entre 189 684.18 y 189 692.44 soles más versus el uso de la terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH. Considerando esto, el grupo de trabajo deliberó por mayoría de votos que la TS genera **“costos extensos”**.

**Costo-efectividad:** Identificamos un estudio y una evaluación realizada por la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)* de Brasil y reportaron un ICER de \$46 590,79 por año de vida ganado y un ICER de R\$ 127 073,06, respectivamente. Considerando esto, el grupo de trabajo deliberó por mayoría de votos que los resultados de costo-efectividad **“probablemente favorecen a la comparación”**.

**RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN**

En mujeres pre/perimenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo [RH(+)] receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo [HER2(-)] metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, y que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previamente, el grupo de trabajo no recomienda la adición de ribociclib a la terapia endocrina con la supresión ovárica (**recomendación en contra basada en una certeza general de la evidencia muy baja**).

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables no favorece a la intervención ni al comparador	En mujeres pre/perimenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo [RH(+)] receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo [HER2(-)] metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1 y que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previamente. El grupo de trabajo consideró que los efectos deseables e indeseables del ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH fueron pequeños y con una certeza de la evidencia muy baja (evidencia muy incierta). En relación con el balance de los efectos, el grupo de trabajo consideró que “no se favorece a la intervención ni al comparador” por mayoría de votos.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja.	La certeza de evidencia para dos de los desenlaces críticos fue muy baja (sobrevida global y eventos adversos serios) y para calidad de vida, la certeza de la evidencia fue baja. En relación con los desenlaces importantes (tasa de respuesta completa, tiempo a la quimioterapia, eventos adversos grado 3 y 4), todos tuvieron una certeza de la evidencia muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Todos (críticos e importantes) corresponden a desenlaces finales.	La recomendación fue emitida valorando los efectos en los desenlaces críticos de supervivencia global, calidad de vida y eventos adversos serios. Todos fueron desenlaces finales.
Costo-efectividad	La costo-efectividad	Se consideró tomar como evidencia un estudio realizado en Brasil y otro realizado por la Comissão

¿La TS es costo-efectiva?	probablemente favorece a la comparación (probablemente no es costo-efectiva)	Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). En base a ello, el juicio final emitido por mayoría de votos fue: “probablemente favorecen a la comparación”
---------------------------	--	---

**Recomendación en contra del uso de la TS**

La información presentada en esta sección tiene como fin informar la decisión sobre el método de adquisición de la tecnología sanitaria por parte del Ministerio de Salud. De acuerdo a lo previsto en el numeral 13.14 del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA(1).

**PALABRAS CLAVES:** ribociclib, neoplasias de la mama, metástasis, evaluación de tecnología sanitaria.

## I INTRODUCCIÓN

### I.1 Cuadro clínico

El cáncer de mama es una afección producida por el crecimiento descontrolado de células de la mama, principalmente de células presentes en los conductos o lóbulos productores de leche de la mama. Estas células cancerosas pueden invadir tejidos cercanos como ganglios linfáticos cercanos u otros órganos, en un proceso denominado metástasis.(2)

A nivel mundial, en el 2022 se produjeron más de 2.3 millones de casos nuevos y 666 103 muertes por cáncer de mama, por lo que se posicionó como el segundo tipo de cáncer más frecuente y el cuarto tipo de cáncer con mayor mortalidad.(2) Un análisis global de la carga de enfermedad por cáncer de mama (a través del *Global Burden Disease* 2019) reportó que los casos incidentes globales de cáncer de mama aumentaron de 876,990 en 1990 a 2'002,350 en el 2019. Esto reflejó un aumento del 5% en comparación lo reportado en el *Global Burden Disease* del 2017.(3) Además, para el 2040 se prevé que la carga del cáncer de mama aumentará a más de 3 millones de casos nuevos y 1 millón de muertes cada año.(4)

En Latinoamérica, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que la tasa estandarizada de incidencia de cáncer de mama es de 48.7 casos nuevos por cada 100,000 habitantes. Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en las Américas, el cáncer de mama es el cáncer más común y la causa de muerte más común en las mujeres. En el 2020, se registraron más de 210,000 nuevos diagnósticos de cáncer de mama en América Latina y el Caribe y 68 000 muertes por esta neoplasia.(5,6) En Brasil, un estudio reportó que, la incidencia estimada para cáncer de mama metastásico fue de 18.92 casos por cada 100 000 habitantes en 2020. Según los subtipos moleculares, el 58.2% de los casos eran del subtipo RH(+) y HER2(-), el 25.3% de los casos eran del subtipo HER2(+), y el 16.4% de los casos eran triples negativos. Esto dio un total de 11 011 nuevos casos de cáncer de mama metastásico RH+ HER2(-) para 2020 en dicho país.

En el Perú, según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), la tasa estandarizada de incidencia de cáncer de mama fue de 37.6 casos nuevos por cada 100 000 habitantes en 2022.(6) Según el Centro Nacional de la Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades en el documento realizado “Carga de Enfermedad en el Perú. Estimación de los años de vida saludables perdidos” reportó que el cáncer de mama

produjo 39139 años de vida saludables perdidos (AVISA) en 2019. Además, reportaron que los años vividos con discapacidad fueron 9049 años. (4) En contraste, no se dispone de datos específicos epidemiológicos en el Perú para mujeres pre/perimenopáusicas con cáncer de mama RH(+) y HER2(-) que han fallado a primera línea de terapia endocrina.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer de mama son la edad, etnia blanca, obesidad, consumo de alcohol, antecedentes familiares de cáncer de mama, exposición a radiación, antecedentes reproductivos y hormonales y consumo de tabaco. Asimismo, existen factores de riesgo familiares, genéticos, metabólicos y conductuales que se han asociado a esta neoplasia.(3,5)

El cáncer de mama se diagnostica mediante un análisis histológico, el cual identifica 21 tipos histológicos diferentes de cáncer de mama. El más común es el carcinoma ductal invasivo, seguido por el carcinoma lobular invasivo. Ambos tipos se caracterizan por diversas variaciones moleculares, siendo la más frecuente la presencia de receptores hormonales, conocida como Receptor Hormonal positivo [RH(+)]. Estos receptores, al ser estimulados por hormonas como el estrógeno o la progesterona, promueven el crecimiento de las células cancerosas. En base a ello, la terapia endocrina es la primera opción de tratamiento para estos cánceres, regulando la actividad de estos receptores. Otra variación importante es la sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2), presente en aproximadamente el 20% de los casos de cáncer de mama, cuya presencia se asocia con un pronóstico desfavorable si no se recibe terapia sistémica.(7,8)

La presente ETS-EMC se enfoca en mujeres pre/perimenopáusicas con cáncer de mama RH(+) HER2(-) metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, y que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previamente. La población se ha centrado en aquellos pacientes con ECOG 0-1 sin crisis visceral y que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previa.

## I.2 Tecnología sanitaria

### **Ribociclib**

El ribociclib pertenece a una clase de fármacos llamados inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK4/6). Su mecanismo de acción radica en su capacidad para inhibir selectivamente las enzimas CDK4 y CDK6. Estas enzimas son esenciales para regular el ciclo celular, promoviendo la progresión del ciclo celular desde la fase G1 hasta la fase S, donde se produce la duplicación del ADN. En el cáncer de mama RH(+), las

células tumorales a menudo presentan una sobreexpresión o activación anormal de las CDK4/6, lo que conduce a una proliferación celular descontrolada. Al inhibir las CDK4/6, el ribociclib interrumpe la progresión del ciclo celular en la fase G1, lo que resulta en una detención del crecimiento celular y, en última instancia, en la apoptosis o muerte celular programada de las células cancerosas.(9)

El ribociclib (Kisqali®) fue inicialmente aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) el 13 de marzo de 2017 como terapia inicial de base endocrina para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o avanzado RH(+) y HER2(-) y en el 2018 amplía su indicación para mujeres pre/perimenopáusicas. (10,11)

En Perú, el ribociclib cuenta con registro sanitario vigente otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial Kisqali® (Nº de registro sanitario: EE10867)(12), cuyas características están descritas en la **Tabla 1**; y está aprobado, en combinación con un inhibidor de aromatasa para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor hormonal (RH) positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, como tratamiento hormonal inicial.

Actualmente, el ribociclib no forma parte del PNUME (13). La dosis recomendada de ribociclib según la etiqueta aprobada por DIGEMID es de 600 mg de ribociclib (tres comprimidos recubiertos de 200 mg) una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento, lo que completa el ciclo de 28 días. El tratamiento debe continuar mientras el paciente obtenga beneficio clínico de la terapia o hasta que se presente una toxicidad inaceptable. El ribociclib se debe utilizar junto con 2.5 mg de letrozol u otro inhibidor de la aromatasa. El inhibidor de la aromatasa se debe tomar por vía oral una vez al día de forma continuada durante todo el ciclo de 28 días.

Las principales reacciones adversas grado 3 y 4 (frecuencia  $\geq 20\%$ ) con el uso de ribociclib y con inhibidor de aromatasa que se han reportado en la ficha técnica fueron neutropenia, leucopenia, cefalea, dolor de espalda, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, estreñimiento, alopecia y erupción y neutropenia.(13) En la **Tabla 1** se detalla el costo por paciente del uso de ribociclib en mujeres pre/perimenopáusicas con cáncer de mama RH(+) y HER2(-) metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, y que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previamente. Este costo no incluye gastos de hospitalización, insumos, fármacos concomitantes, exámenes adicionales, etc.

**Tabla 1.** Costo anual por paciente de ribociclib en el Perú para el cáncer de mama metastásico.

Medicamento (Concentración) [forma farmacéutica]	Costo unitario (S/) *	Dosis recomendada**	N° de unidades	Costo estimado anual por paciente (S/)
Ribociclib - Kisqali® [tableta]	S/. 230.97 por cada tableta de ribociclib	600 mg de ribociclib diario 21 días consecutivos	756 unidades de ribociclib	174,613.32

\*El precio fue obtenido del Catálogo de Precios (CATPREC) del Seguro Integral de Salud con información actualizada al periodo marzo 2024. Precio mínimo 2024. DIGEMID -SIS. Disponible en <http://www.sis.gob.pe/ipresspublicas/guias.html>.

\*\*Se tomó en cuenta la dosis recomendada en la ficha técnica de ribociclib aprobada por DIGEMID.

### I.3 Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud de Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur; mediante Oficio N°475-2023-GR/GRS/GR-IREN-SUR, en el marco de la décima quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

## II OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de ribociclib en mujeres pre/perimenopáusicas con cáncer de mama receptor hormonal positivo [RH(+)] receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo [HER2(-)] metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, y que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previamente.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de ribociclib en mujeres pre/perimenopáusicas con cáncer de mama RH(+) positivo HER2(-) metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1 y que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previamente.

### III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

#### III.1 Formulación de pregunta PICO

Una vez recibida la solicitud del CFT de IREN SUR para el desarrollo de la evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC), se analizó la propuesta inicial de la pregunta PICO (**Tabla 2**) para identificar las posibles dudas o controversias.

**Tabla 2.** Pregunta PICO inicial enviada por el CFT del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur (IREN SUR).

<b>Población</b>	Paciente adulta pre/perimenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal (RH) positivo/HER2(-) metastásico, ECOG 0-1, asociado a inhibidor de aromatasa (anastrozol o letrozol) que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previamente.
<b>Intervención</b>	Ribociclib 600 mg/día VO (3 semanas sí – 1 semana no, ciclo de cada 21 días) + terapia endocrina (inhibidor de aromatasa), asociado a análogo de GnRH.
<b>Comparador</b>	Inhibidor de aromatasa (anastrozol, letrozol)
<b>Desenlaces</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida global</li> <li>▪ Sobrevida libre de progresión</li> <li>▪ Tasa de respuesta objetiva</li> <li>▪ Tiempo a la quimioterapia</li> <li>▪ Calidad de vida</li> <li>▪ Eventos adversos</li> </ul>

Posteriormente, el grupo metodológico realizó una revisión rápida de la literatura sobre el conjunto de desenlaces importantes (*core outcome set*) que pueden ser considerados para la toma de decisiones en pacientes con la presente condición; así como estudios que informaran sobre las preferencias de los pacientes con cáncer de mama metastásico respecto a los desenlaces de interés. Además, se evaluó si los desenlaces intermedios propuestos inicialmente, califican como desenlaces subrogados válidos de un desenlace final.

Cabe mencionar que no se pudo contactar con un familiar o paciente con la condición de interés para poder recoger los puntos de vista, perspectivas, valores y preferencias de los pacientes sobre los desenlaces considerados en la pregunta clínica.

La evidencia se presentó en una reunión técnica para ajustar y validar la pregunta PICO con participación del médico especialista de la solicitud proveniente del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur (IREN SUR), y la representante del CFT y médicos especialistas del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur (IREN SUR), junto al equipo metodológico del Centro de Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (CETS) del Instituto Nacional de Salud (INS), integrante de la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA). En base a la revisión de la literatura sobre los desenlaces subrogados válidos y las preferencias de los pacientes por los desenlaces clínicos, así como en base a la experiencia de los especialistas clínicos, se elaboró la lista final de desenlaces para la presente ETS-EMC. La pregunta PICO validada para la presente ETS-EMC se presenta en la **Tabla 3**.

**Tabla 3.** Pregunta PICO validada para la ETS-EMC.

<b>Población</b>	Mujeres pre/perimenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo [RH(+)] y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo [HER2(-)] metastásico sin crisis visceral*, ECOG 0-1, y que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previamente <sup>¶</sup> .
<b>Intervención</b>	Ribociclib** más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasas <sup>†</sup> más supresión ovárica con un análogo de GnRH <sup>‡</sup> .
<b>Comparador</b>	Terapia endocrina con un inhibidor de aromatasas <sup>†</sup> más supresión ovárica con un análogo de GnRH <sup>‡</sup> .
<b>Desenlaces</b>	<p><b>Críticos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida global</li> <li>▪ Calidad de vida</li> <li>▪ Eventos adversos serios</li> </ul> <p><b>Importantes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tasa de respuesta completa</li> <li>▪ Tiempo a la quimioterapia</li> <li>▪ Eventos adversos grado 3 y 4</li> </ul>

**Abreviaturas utilizadas:** HER2 (-): Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, GnRH: hormona liberadora de gonadotropina.

\***Crisis visceral:** Disfunción orgánica grave, evaluada mediante signos y síntomas, estudios de laboratorio y la rápida progresión de la enfermedad. La crisis visceral no es la mera presencia de metástasis viscerales, sino que implica un compromiso orgánico importante que conduce a una indicación para una intervención terapéutica más agresiva (5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer [ABC 5] 2020).

<sup>¶</sup>**Inhibidor de aromatasas o tamoxifeno.**

\*\***Ribociclib (Esquema de administración según la ficha técnica):** 600 mg vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento, lo que completa el ciclo de 28 días.

<sup>†</sup>**Inhibidor de aromatasas:** Anastrozol o Exemestano (Esquema de administración según el inserto).

<sup>‡</sup>**Supresión ovárica:** análogo de GnRH (leuprolida o triptorelina).

### III.2 Graduación de los desenlaces

Luego de definir la pregunta PICO, se estableció una graduación de los desenlaces de acuerdo con su importancia para la toma de decisiones, siguiendo los lineamientos propuestos por el Grupo de Trabajo GRADE(14). Este proceso se llevó a cabo durante la reunión con los participantes para la validación de la pregunta PICO. Los desenlaces se clasificaron en: desenlaces críticos, desenlaces importantes y desenlaces de importancia limitada mediante un diálogo deliberativo (**Tabla 4**).

Para el caso de los potenciales desenlaces subrogados, se indicó que estos debían estar adecuadamente validados para ser considerados como tales, precisando además que los desenlaces intermedios no podían calificar como desenlaces críticos. Para esto último, se presentó la mejor evidencia disponible respecto a la validez de los desenlaces subrogados planteados en la solicitud inicial (**Anexo 1a**).

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta ETS-EMC, se seleccionaron los desenlaces críticos e importantes.

**Tabla 4.** Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE.

Desenlace	Importancia
Sobrevida global	Crítico
Calidad de vida	Crítico
Eventos adversos serios	Crítico
Tasa de respuesta completa	Importante
Tiempo a la quimioterapia	Importante
Eventos adversos grado 3	Importante
Eventos adversos grado 4	Importante
Sobrevida libre de progresión	De importancia limitada

## IV METODOLOGÍA

### IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

#### A. Métodos de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de ribociclib como tratamiento de mujeres pre/perimenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal (RH) positivo HER2(-) metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previamente, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE

(Embase.com), Scopus, Cochrane Library y LILACS (Biblioteca virtual en salud), que incluyó términos en lenguaje controlado y términos libres. La fecha de búsqueda fue el 23 de febrero de 2024 y el periodo de búsqueda incluyó desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 23 de febrero de 2024.

Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1b**.

## **B. Criterios de elegibilidad**

Se incluyeron Revisiones Sistemáticas (RS) de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) con o sin metaanálisis y ECA de fase 3, que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación. Se incluyeron estudios en idioma inglés o español. No hubo restricciones por fecha de publicación. Se excluyeron resultados publicados como cartas al editor, resúmenes de congresos u otros formatos de reporte breve que no permitan una evaluación completa de los resultados y calidad de la evidencia. Asimismo, se excluyeron publicaciones sobre análisis de subgrupos que no fueron de interés para responder a la pregunta clínica priorizada.

## **C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos**

El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un revisor metodológico. La selección fue conducida en la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>). Se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando dicha plataforma electrónica. Seguido de ello, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. Posteriormente, se extrajo la información de los estudios incluidos tal y como son reportados por los autores.

El flujograma de selección de la evidencia y los motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo pueden ser consultados en los **Anexos 2 y 3**, respectivamente. Asimismo, la síntesis de los datos se muestra más adelante en la sección “V3. Efectos deseables y efectos indeseables (eficacia y seguridad)”.

## **D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo**

La valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el presente informe fue realizada por un evaluador metodológico y revisada por un segundo revisor metodológico, empleando las siguientes herramientas según sea el caso: *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews-2* (AMSTAR-2) para la evaluación de RS con o sin

metaanálisis (15) y *Risk of Bias 1.0 Tool* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane para la evaluación de ECA (16). La herramienta RoB 1.0 incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo. Para los motivos de esta ETS-EMC y acorde al enfoque GRADE, se evaluó el riesgo de sesgo para cada uno de los desenlaces que fueron considerados para la toma de decisiones.

#### **E. Evaluación de la certeza de la evidencia**

La certeza de la evidencia para los desenlaces que fueron considerados para la toma de decisiones fue determinada por un evaluador siguiendo la metodología GRADE (17). La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja o muy baja.

Si la evidencia para un desenlace proviene de ECA, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia alto, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en estos cinco aspectos: 1) riesgo de sesgo, 2) inconsistencia, 3) evidencia indirecta, 4) imprecisión, y 5) sesgo de publicación. Por otro lado, si la evidencia para un desenlace proviene de estudios observacionales, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia bajo, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en los cinco aspectos mencionados previamente. Sin embargo, en caso no se presenten limitaciones en dicha evaluación, la certeza de evidencia puede aumentar dependiendo de la valoración de los aspectos de 1) tamaño de efecto de gran magnitud, 2) gradiente dosis-respuesta y 3) efecto de los potenciales factores de confusión residual.

#### **F. Elaboración de tablas de evidencia**

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se usó la tabla *Summary of Findings* (SoF) y el fraseo para comunicar la certeza de los resultados se expresó según lo propuesto por el grupo GRADE (18).

Luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos los desenlaces de interés, se asignó la certeza de evidencia global para la recomendación. Para ello, se consideró que, si la certeza de la evidencia es la misma para todos los desenlaces, entonces dicha

certeza será la global para la recomendación. En contraste, si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determina la certeza global de la evidencia. La interpretación de los niveles de certeza de evidencia tanto para los desenlaces como para la recomendación de la ETS-EMC y el fraseo para comunicar los resultados se detallan en la **Tabla 5**.

**Tabla 5.** Significado de los niveles de certeza de evidencia para los desenlaces y para la recomendación según la metodología GRADE.

Certeza de evidencia	Significado y fraseo
<b>Certeza del resultado de un desenlace</b>	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios. “Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>estamos seguros que ...</b> ”
Moderada (⊕⊕⊕○)	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente. “Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>probablemente ...</b> ”
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente. “Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>podría ser que ...</b> ”
Muy baja (⊕○○○)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios. “Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>la evidencia es muy incierta sobre ...</b> ”
<b>Certeza global de una recomendación para ETS-EMC</b>	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
Muy baja (⊕○○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.

**G. Evaluación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables**

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos tuvo en cuenta la magnitud absoluta del efecto (sea de beneficio o daño) de los desenlaces críticos y su certeza de evidencia. La magnitud de los efectos se determinó en base a umbrales clínicos, los cuales se establecieron antes de la formulación de la recomendación con el fin de evitar cualquier influencia en las decisiones del Grupo de trabajo.

Se establecieron tres umbrales clínicos con el fin de diferenciar entre magnitudes de efecto trivial, pequeño, moderado y grande para cada desenlace crítico e importante. Cada umbral se definió en base a diferencias mínimas importantes (DMI) reportadas en la literatura para cada desenlace y en la población de interés para la presente ETS-EMC o en una extrapolable a ella. Para identificar las DMI, se realizó una búsqueda sistemática de evidencia en MEDLINE (a través de PubMed). La estrategia de búsqueda se presenta en el **Anexo 1c**.

A partir de la búsqueda de evidencia se pudieron presentar 3 posibles escenarios. El primero corresponde al escenario en el cual se identifique evidencia que reporte el primer umbral (U1) que delimita la magnitud de un efecto trivial y pequeño, el segundo umbral (U2) que delimita la magnitud para un efecto moderado y el tercer umbral (U3) que delimita la magnitud para un efecto grande. En este escenario se utilizarán los valores reportados por la evidencia. En un segundo escenario, en el cual se encuentre un estudio que determine la DMI (U1) pero no reporte los U2 y U3, se utilizarán los valores que reporta la evidencia para establecer el U1 y se establecerán los U2 y U3 como saltos de diferencia mínima considerando el primer umbral como referencia. En un tercer escenario en el que no se encuentren estudios que determinen la DMI (U1), se utilizará el estudio que responda a la pregunta PICO para determinar las frecuencias del desenlace en el grupo control. A partir de ello, se consensuará el U1 con los especialistas clínicos y se establecerán los U2 y U3 como saltos de diferencia mínima considerando el primer umbral como referencia.

#### **IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés**

Para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta PICO guardan relación con los valores y preferencias de los pacientes; así como, la graduación de dichos desenlaces, se identificó la evidencia científica disponible respecto al valor o importancia relativa que la población de interés otorga a los desenlaces considerados, para lo cual se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed). La fecha de búsqueda fue el 25 de marzo de 2024. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1d**. Se seleccionaron aquellos estudios que presentaron información cualitativa o cuantitativa sobre el valor que le asignan los pacientes (población de la PICO) a los desenlaces de interés. Se seleccionaron RS o estudios primarios en inglés o español, sin restricciones por fecha de publicación.

### IV.3 Recursos necesarios (Costos)

Para la estimación de los recursos necesarios en la incorporación de ribociclib al tratamiento de mujeres pre/perimenopáusicas con cáncer de mama RH(+) HER2(-) metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, y que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previamente, se desarrolló un estudio de costo de enfermedad (COI) desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos (**Figura 1**). Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos *bottom-up* y enfoque epidemiológico de prevalencia, y no se aplicaron los índices inflacionarios ni la tasa de descuento, tampoco se aplicó un análisis de sensibilidad. Se realizaron los siguientes pasos:

- **Paso 1:** Se conceptualizó los diferentes estados de la enfermedad de la población de la PICO definida mediante la revisión de las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA e INEN y se complementa con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema. Por último, se discutió con el experto que solicitó la ETS-EMC sobre el mapa conceptual del modelo de enfermedad con la finalidad de afinarlo y validarlo.
- **Paso 2:** Se procedió a revisar las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA e INEN con la finalidad de obtener los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Por último, se complementó con el experto que solicitó la ETS-EMC sobre los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.
- **Paso 3:** En este paso juntamente con el experto que solicitó la ETS-EMC se definieron las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.
- **Paso 4:** Se procedió a valorizar cada procedimiento clínico, insumo o medicamento que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. En primer término, se realizó una revisión de los costos de fuentes públicas oficiales (MINSA, SIS, u otro), seguido de los costos de la IPRESS u organización que solicitó la ETS-EMC. Si de acuerdo con el modelo de enfermedad existe

una prestación no costeada por la fuente principal consultada se procederá a utilizar el costo de otra fuente oficial pública según su disponibilidad.

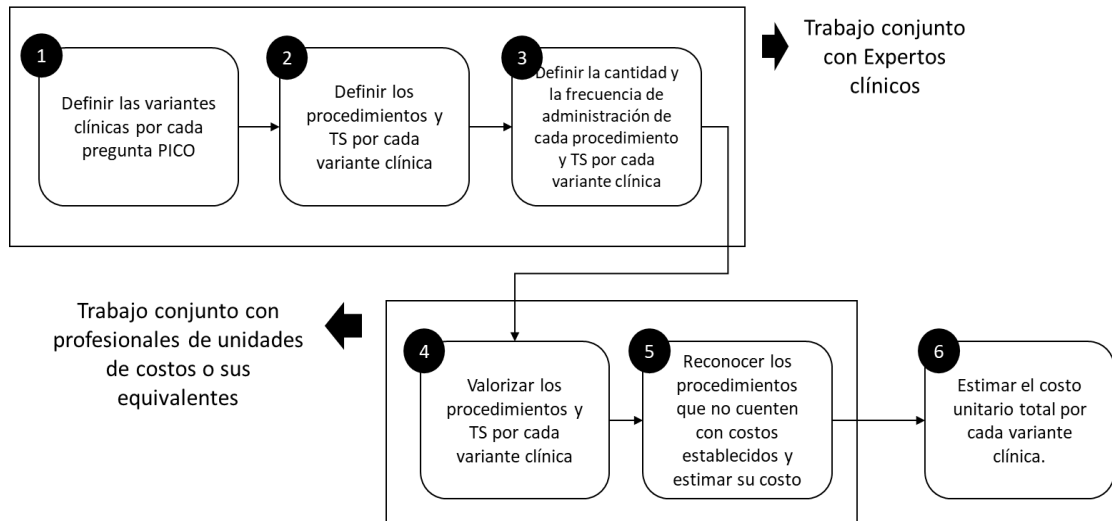
- **Paso 5:** Si en caso el procedimiento médico, insumo o medicamento no se encuentre costeado se procedió a costearlo de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud", y los precios de mercado.

- **Paso 6:** En este paso se estimó el producto de los costes unitarios, las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos. Así como la adición de todos los productos de la valoración de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos, con la finalidad de obtener el valor estimado del costo unitario total por cada variante clínica.

La recolección de datos para el COI se realizó en cada una de las reuniones planificadas con los expertos clínicos u otro profesional de la organización que ha solicitado la ETS. También, se procedió a recolectar información de fuentes secundarias de páginas oficiales de MINSA, SIS-FISSAL, ESSALUD, FFAA, PNP u otros.

Para el procesamiento y análisis de datos, se elaboró el modelo de enfermedad en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel. Cada estado de enfermedad se presentó en una hoja cálculo del programa Microsoft Excel conteniendo las prestaciones, la cantidad consumida, el costo unitario, el costo subtotal y el costo total por cada estado de enfermedad. Para el análisis de datos se presentaron las características del modelo de enfermedad un modelo gráfico y para los costos de enfermedad de cada una de las variantes comparativamente entre la tecnología de intervención y el comparador.

**Figura 1.** Metodología de estimación de costos de enfermedad para la Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de Alto Costo.



Fuente: Elaboración propia

#### IV.4 Costo-efectividad

Para informar sobre los resultados de evaluaciones de costo-efectividad del uso de ribociclib en mujeres pre/perimenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama RH(+) HER2(-) metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, y que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previamente (población objetivo), a nivel local (Perú), se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la DIGEMID.

Así también, se consultó en las páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).

Asimismo, se realizó una búsqueda de estudios sobre costo-efectividad a través de la plataforma EVID@Easy. Se especificó una selección de estudios para neoplasias de mama desde el aspecto de estudios de costos o costo-efectividad para la implementación de las opciones de tratamiento.

Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios de costo-efectividad de ribociclib con terapia endocrina

(anastrozol) y supresión ovárica (análogo de GnRH) para la población objetivo, en un contexto local o regional. La fecha de búsqueda fue el 20 de marzo del 2024. Se utilizaron términos relacionados a la intervención, población y costo-efectividad con filtros para estudios a nivel Latinoamericano. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1e**. Se seleccionaron aquellos estudios que respondan a la pregunta PICO de la presente evaluación.

#### IV.5 Identificación de la evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de Carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (GBD) (19), la Organización Mundial de la Salud (OMS) (20) y del CDC – Perú (21). Adicionalmente, se realizó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad (“*burden of disease*”, “*burden*”, “*DALY*”).

Para la evaluación de la necesidad clínica en mujeres pre/perimenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama RH(+) HER2(-) metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previamente, se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial N.º633-2023-MINSA (13). Asimismo, se consultaron sobre los tratamientos recomendados en guías de práctica clínica internacionales como la GPC de *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) y documentos realizados en el Perú para mujeres pre-perimenopáusicas con cáncer de mama RH(+) HER2(-) metastásico sin crisis visceral con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en PNUME son consideradas opciones de tratamiento para estos pacientes.

Para informar el impacto en la equidad en salud de ribociclib, se realizó una búsqueda de estudios sobre equidad a través de la plataforma EVID@Easy. Se especificó una selección de estudios para neoplasias de mama desde el aspecto de equidad o aspectos éticos para la implementación de las opciones de tratamiento. Asimismo, se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) considerando los términos para la población objetivo, la intervención y equidad, aplicando filtros para estudios locales o regionales. La fecha de búsqueda fue el 20 de marzo del 2024. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1f**.

## V RESULTADOS

### V.1 CARGA DE ENFERMEDAD

La información identificada para este criterio está incluida en la Introducción de este informe sección I.1. Cuadro clínico.

### V.2 NECESIDAD CLÍNICA

En mujeres con cáncer de mama RH(+) y HER2(-) metastásico sin crisis visceral, las versiones actuales de las guías de práctica clínica como el *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) del 2024(22) y la *European Society For Medical Oncology* (ESMO) en el 2023 (23) recomiendan el uso de inhibidores de CDK4/6 con la terapia endocrina. Estas versiones actuales se consideraron luego de la incorporación de los inhibidores de CDK4/6 ya que en versiones anteriores consideraron como tratamiento estándar para esta población a la terapia endocrina y a los análogos de la GnRH.

El documento técnico de tratamiento multidisciplinario de cáncer de mama metastásico realizado por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas emitió una recomendación para brindar terapia endocrina y supresión ovárica para mujeres pre/perimenopáusicas con cáncer de mama metastásico RH(+) y HER2(-) (24).

Según lo reportado por el PNUME, se tiene a disposición como inhibidores de aromatasa al anastrozol y como análogos de la GnRH a la leuprorelina acetato. En base a esta información, todos los miembros del grupo de trabajo consideraron por unanimidad que “**existe alternativa**” para la población de interés.

### V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)

#### A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

Se identificaron 563 artículos procedentes de 5 bases de datos y 10 estudios identificados de la plataforma del *clinicaltrials.gov*, de los cuales 34 fueron seleccionados para su evaluación a texto completo. Luego de evaluar estos 34 artículos, 4 de ellos fueron incluidos como cuerpo de evidencia (3 estudios y 1 reporte actualizado del *clinicaltrials.gov*) por brindar información que permite responder a la pregunta PICO de interés. Estos 3 estudios y el reporte del *clinicaltrial.gov* corresponden a los resultados de un solo ECA fase 3 denominado MONALEESA-7 (25–28). El diagrama de flujo de selección de los estudios y las razones de exclusión de los estudios evaluados a texto completo se disponen en el **Anexo 2** y **3**.

## B. Características de los estudios identificados

El ECA MONALEESA - 7 (NCT02278120) es un ensayo clínico aleatorizado de fase 3, doble ciego, multicéntrico (188 centros de 30 países), cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de ribociclib en combinación con la terapia endocrina (tamoxifeno o inhibidor de aromatasa no esteroideo) y la supresión ovárica (goserelina) [grupo ribociclib] en comparación con brindar placebo más la terapia endocrina (tamoxifeno o inhibidor de aromatasa no esteroideo) con la supresión ovárica (goserelina) [grupo placebo] como tratamiento de primera línea en mujeres pre-perimenopáusicas con cáncer de mama avanzado RH(+) HER2(-).

El periodo de reclutamiento de los pacientes inició el 17 de diciembre de 2014 hasta el primero de agosto de 2016. En este periodo se incluyó un total de 672 pacientes, de los cuales 335 fueron asignados aleatoriamente al grupo ribociclib y 337, al grupo placebo.

Este estudio incluyó a mujeres de 18 a 59 años premenopáusicas o perimenopáusicas en el momento de ingresar al estudio que tenían cáncer de mama RH(+) y HER2(-) confirmado mediante análisis histológico o citológicamente según la biopsia analizada más recientemente (tumor primario o sitio metastásico). Además, tenían enfermedad metastásica o locorregionalmente recurrente que no era susceptible de tratamiento curativo con un estado funcional *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0-1. Por otro lado, se permitió la inclusión de pacientes que habían recibido terapia endocrina en el ámbito adyuvante o neoadyuvante, no se permitió la terapia endocrina previa en el entorno avanzado (excepto pacientes que recibieron tamoxifeno en un tiempo menor o igual a 14 días o un inhibidor de aromatasa [letrozol o anastrozol] con o sin goserelina, o pacientes que estaban recibiendo goserelina en un tiempo menor o igual a 28 días para el cáncer de mama avanzado antes de la aleatorización, todos continuaron el tratamiento con el mismo agente hormonal más goserelina durante el estudio). Además, se incluyeron a pacientes que habían recibido hasta una línea previa de quimioterapia para la enfermedad avanzada.

Se excluyeron a pacientes que habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de CDK 4 y 6. Además, se excluyó a los pacientes si tienen enfermedad visceral sintomática, o metástasis en el Sistema Nervioso Central (SNC), o enfermedad cardíaca no controlada clínicamente significativa, o anomalía de la repolarización cardíaca (incluido un intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca). Por otro lado, se excluyeron a pacientes que tenían una neoplasia maligna concurrente o una neoplasia maligna dentro de los 3 años

posteriores a la aleatorización (excepto de carcinoma de piel de células basales, carcinoma de piel de células escamosas, cáncer de piel no melanomatoso o cáncer de cuello uterino resecado curativamente). Por último, se excluyeron a pacientes embarazadas o en período de lactancia.

Los pacientes fueron asignados al azar con una proporción de 1:1 a los grupos de ribociclib vía oral o placebo mediante aleatorización en bloques permutados mediante tecnología de respuesta interactiva. La aleatorización se estratificó según la presencia de metástasis hepáticas o pulmonares, quimioterapia previa para la enfermedad avanzada y combinación endocrina (tamoxifeno o inhibidores de aromatasas). El grupo experimental recibió ribociclib (600 mg administrada por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días de descanso, durante un ciclo completo de 28 días) y el grupo control recibió un placebo equivalente y administrado de forma similar al experimental. Ambos grupos recibieron goserelina (3.6 mg y administrada por vía subcutánea el primer día en un ciclo de 28 días). Además, los pacientes también recibieron un inhibidor de la aromatasas no esteroideo (2.5 mg de letrozol o 1 mg de anastrozol) o 20 mg de tamoxifeno, administrado por vía oral una vez al día de forma continua. La elección de la terapia endocrina se hizo sobre la base de la terapia adyuvante o neoadyuvante que estaba recibiendo el paciente o según la preferencia del investigador o paciente. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, muerte o interrupción por cualquier otro motivo.

Se realizó un enmascaramiento de la asignación del tratamiento al tener un placebo equivalente al ribociclib con un empaquetado, etiquetado, programa de administración y apariencia idénticos. El patrocinador estuvo ciego a la asignación aleatoria del tratamiento hasta después de que se produjo el bloqueo de la base de datos (el 18 de octubre de 2017). El cegamiento de los pacientes, investigadores que administraron el tratamiento, evaluadores de los desenlaces y los que analizaron los datos se mantuvo hasta el 18 de julio de 2019.

El desenlace principal fue la supervivencia libre de progresión que fue definida como el tiempo de la aleatorización hasta la primera progresión documentada de la enfermedad según el *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) versión 1.1 o la muerte por cualquier causa. La supervivencia global fue un desenlace secundario que se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Además, se consideraron evaluar otros desenlaces secundarios como la tasa de respuesta objetiva (combinación de la tasa de respuesta completa [desaparición de todas las lesiones diana

no ganglionares o cuando cualquier ganglio linfático patológico asignado como lesión diana debe tener una reducción en el eje corto a  $<10$  mm] o parcial [disminución de al menos un 30% en la suma de los diámetros de todas las lesiones diana, tomando como referencia la suma de los diámetros basales] según el RECIST 1.1). El tiempo a la quimioterapia se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta el inicio de la primera quimioterapia después de la interrupción del régimen del ensayo. El análisis de la eficacia se evaluó en la población por intención de tratar (ITT) que incluyó a todos los pacientes se aleatorizaron.

Los eventos adversos (serios y de grado 3 y 4) se monitorearon durante todo el ensayo y se clasificaron de acuerdo con los Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (versión 4.03).

Ninguno de los estudios seleccionados reportó los eventos adversos serios (EAS) actualizados después de la primera evaluación brindada por Tripathy et al.(26), por lo que se consideraron los datos publicados en la página web <https://clinicaltrials.gov/> (12 de marzo de 2024).

El desenlace de la calidad de vida fue evaluado usando los módulos de *Quality of Life Questionnaire-Core 30* y *Breast cancer module* desarrollado por el *European Organisation For Research And Treatment Of Cancer* (EORTC QLQ C-30 y EORT QLQ-BR23, respectivamente). El EORTC QLQ C-30 contiene 30 ítems que miden 5 dimensiones funcionales (física, rol, emocional, cognitiva y social), 3 síntomas (fatiga, náuseas/vómitos y dolor), 6 ítems solos (disnea, alteraciones del sueño, pérdida de apetito, constipación, diarrea e impacto financiero) y un ítem sobre salud global y calidad de vida. Esta última consta de dos preguntas sobre el estado de salud global y utiliza una escala de puntuación de 7 puntos (anclada en los extremos como 1=muy pobre y 7=excelente). Todas las respuestas se transforman linealmente para producir puntuaciones de dominio en un rango de 0 a 100, donde las puntuaciones más altas representan mayor estado de salud global/calidad de vida. El EORTC QLQ-BR23 evalúa dos escalas funcionales: imagen corporal (cuatro ítems) y sexualidad (tres ítems), así como tres escalas de síntomas que abordan el brazo/mano (tres ítems), la mama (cuatro ítems) y los efectos secundarios sistémicos (ocho ítems), mientras que el ítem restante califica la perspectiva futura.

**Tabla 6.** Características de los estudios incluidos.

	<b>MONALEESA-7</b>
<b>Registro</b>	NCT02278120
<b>Diseño / fase</b>	Ensayo Clínico Aleatorizado doble ciego / Fase III
<b>Lugar / periodo de enrolamiento</b>	Multicéntrico (30 países/188 centros) Desde el 17 de diciembre de 2014 hasta agosto de 2016 se inscribieron 672 pacientes (se asignó aleatoriamente 335 pacientes al grupo ribociclib y 337, al grupo placebo).
<b>Participantes</b>	<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mujeres adultas pre/perimenopáusicas de 18 a 59 años con diagnóstico confirmado de cáncer de mama RH(+) HER2(-) locorregionalmente recurrente o enfermedad metastásica que no es sensible de terapia curativa (por ejem: no candidato a cirugía curativa o radioterapia).</li> <li>▪ ECOG 0 o 1 (en una escala de 0 a 5, donde 0 indica ausencia de síntomas y 1 indica síntomas leves).</li> <li>▪ Se admitió pacientes con terapia endocrina previa en el entorno adyuvante/neoadyuvante y pacientes que habían recibido hasta una línea previa de quimioterapia para enfermedad avanzada.</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacientes con crisis visceral</li> <li>▪ Pacientes con metástasis en el SNC</li> <li>▪ Pacientes con enfermedad cardiaca no controlada.</li> </ul> <p><b>Total de pacientes aleatorizados:</b> n=672</p> <p><b><u>Características basales (intervención, n=335 / control, n=337)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mediana de edad (rango):</b> 43 (25 - 58) / 45 (29 - 58)</li> <li>• <b>Estado funcional ECOG, n (%):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 0: 245 (73%) / 255 (76%)</li> <li>○ 1: 87 (26%) / 78 (23%)</li> <li>○ 2: 0 / 1 (0.1%)</li> <li>○ Desconocido: 3 (1%) / 3 (1%)</li> </ul> </li> <li>• <b>Estado de la enfermedad al ingresar al estudio, n (%):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Localmente avanzado: 1 (&lt;1%) / 1 (&lt;1%)</li> <li>○ Metástasis: 334 (100%) / 336 (100%)</li> </ul> </li> <li>• <b>Terapia endocrina neoadyuvante o adyuvante previa, n (%):</b></li> </ul>

	<b>MONALEESA-7</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No: 208 (62%) / 196 (58%)</li> <li>○ Si: 127 (38%) / 141 (42%)</li> <li>• <b>Estado del receptor hormonal, n (%):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Receptor de estrógeno positivo: 331 (99%) / 335 (99%)</li> <li>○ Receptor de progesterona positivo: 290 (87%) / 288 (85%)</li> </ul> </li> </ul>
<b>Intervención</b>	<b>Ribociclib</b> (600 mg vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento, lo que completa el ciclo de 28 días) + terapia endocrina (inhibidor de aromatasa no esteroideo ó tamoxifeno) con supresión ovárica (goserelina) hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, muerte o interrupción por cualquier otro motivo.
<b>Comparador</b>	Terapia endocrina (inhibidor de aromatasa no esteroideo ó tamoxifeno) con supresión ovárica (goserelina) hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, muerte o interrupción por cualquier otro motivo.
<b>Desenlaces reportados (seguimiento)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida global</li> <li>▪ Calidad de vida</li> <li>▪ Eventos adversos serios</li> <li>▪ Tiempo a la quimioterapia</li> <li>▪ Tasa de respuesta completa</li> <li>▪ Eventos adversos grado 3 y 4</li> </ul>
<b>Financiamiento</b>	Novartis

**Abreviaturas:** ECA: ensayo controlado aleatorizado; ECOG: clasificación del estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group.

### C. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos

El ECA MONALEESA-7 fue incluido en la presente evaluación ya que presenta resultados para pacientes con cáncer de mama receptor hormonal (RH) positivo HER2(-) metastásico ECOG 0-1.

En relación con la sobrevida global, la certeza de la evidencia fue muy baja. Esto debido a que se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por cada uno de los siguientes criterios: riesgo de sesgo, imprecisión y evidencia indirecta. En relación con el riesgo de sesgo, en esta última evaluación (29 de junio de 2020) ya se había retirado de cegamiento para los participantes, personal del estudio y evaluadores del desenlace/analistas hace un año (18 de julio de 2019) lo que podría haber conllevado a un tratamiento diferenciado. Además, se permitió el cruce entre el grupo de intervención y control (15 de los participantes del grupo control recibieron el tratamiento con ribociclib). El estudio refiere

que las razones para permitir el cruce de tratamiento fueron a criterio del investigador y de los pacientes. En relación con la imprecisión, el intervalo de confianza atravesó dos umbrales clínicos importantes (- 9.0%; IC95%: -15.4% a -1.4%) por lo que se redujo dos niveles de certeza de evidencia por este criterio. En relación con la evidencia indirecta, en el estudio se refiere que el 39% de los pacientes habían recibido terapia endocrina previa y en la intervención/comparador se consideró a los pacientes que recibieron tamoxifeno y goserelina.

En relación con la calidad de vida, la certeza de la evidencia fue baja. Esto debido a que se disminuyó dos niveles de riesgo de sesgo por evidencia indirecta. No se pudo evaluar imprecisión debido a que el estudio no proporcionó estos estimados. En relación con la evidencia indirecta, en el estudio se refiere que el 39% de los pacientes habían recibido terapia endocrina previa y en la intervención/comparador se consideró a los pacientes que recibieron tamoxifeno y goserelina.

En relación con los eventos adversos serios, la certeza de la evidencia es muy baja. Esto debido a que se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por cada uno de los siguientes criterios: riesgo de sesgo, imprecisión y evidencia indirecta. En relación con el riesgo de sesgo, en esta última evaluación (29 de junio de 2020) ya se había retirado de cegamiento para los participantes, personal del estudio y evaluadores del desenlace/analistas hace un año (18 de julio de 2019) lo que podría haber conllevado a un tratamiento diferenciado. Además, se permitió el cruce entre el grupo de intervención y control (15 de los participantes del grupo control recibieron el tratamiento con ribociclib). El estudio refiere que las razones para permitir el cruce de tratamiento fueron a criterio del investigador y de los pacientes. En relación con la imprecisión, el intervalo de confianza atravesó dos umbrales clínicos importantes (+ 9.6%; IC95%: +3.1% a +18.8%). En relación con la evidencia indirecta, en el estudio se refiere que el 39% de los pacientes habían recibido terapia endocrina previa y en la intervención/comparador se consideró a los pacientes que recibieron tamoxifeno y goserelina.

En relación con la tasa de respuesta completa, la certeza de la evidencia es muy baja. Esto debido a que se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por cada uno de los siguientes criterios: imprecisión y evidencia indirecta. Considerando que hubieron menos de 50 eventos se disminuyó dos niveles de certeza por imprecisión. En relación con la evidencia indirecta, en el estudio se refiere que el 39% de los pacientes habían recibido terapia endocrina previa y en la intervención/comparador se consideró a los pacientes que recibieron tamoxifeno y goserelina.

En relación con el tiempo a la quimioterapia, la certeza de la evidencia es muy baja. Esto debido a que se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por cada uno de los siguientes criterios: riesgo de sesgo y evidencia indirecta. En relación con el riesgo de sesgo, en esta última evaluación (29 de junio de 2020) ya se había retirado de cegamiento para los participantes, personal del estudio y evaluadores del desenlace/analistas hace un año (18 de julio de 2019) lo que podría haber conllevado a un tratamiento diferenciado. Además, se permitió el cruce entre el grupo de intervención y control (15 de los participantes del grupo control recibieron el tratamiento con ribociclib). El estudio refiere que las razones para permitir el cruce de tratamiento fueron a criterio del investigador y de los pacientes. En relación con la evidencia indirecta, en el estudio se refiere que el 39% de los pacientes habían recibido terapia endocrina previa y en la intervención/comparador se consideró a los pacientes que recibieron tamoxifeno y goserelina.

En relación con los eventos adversos grados 3 y 4, la certeza de la evidencia es muy baja. Esto debido a que se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por evidencia indirecta y un nivel de certeza de evidencia por imprecisión. En relación con la evidencia indirecta, en el estudio se refiere que el 39% de los pacientes habían recibido terapia endocrina previa y en la intervención/comparador se consideró a los pacientes que recibieron tamoxifeno y goserelina. En relación con la imprecisión, el tamaño de la muestra fue menor a 2000 por lo que se disminuyó un nivel de certeza de evidencia.

Los detalles de la evaluación del riesgo de sesgo con la herramienta RoB 1.0 se encuentran en el **Anexo 4**.

#### **D. Principales resultados**

A continuación, se describen los resultados de eficacia en la población por intención a tratar (ITT) del estudio MONALEESA-7 (intervención, n=335; control, n=337).

Se reportan los resultados del análisis del ensayo clínico con el mayor tiempo de seguimiento, en el caso de sobrevida global, se consideró el último análisis realizado debido a que se alcanzó la potencia estadística del 80% para rechazar la hipótesis nula. El equipo metodológico utilizó el software Stata para realizar los cálculos necesarios.

El protocolo preespecificó que se requerían 252 muertes como mínimo para alcanzar una potencia estadística del 80% para rechazar la hipótesis nula de que no hay diferencias en la supervivencia general entre el grupo de ribociclib y el grupo de placebo.

El primer análisis intermedio de sobrevida global se realizó después de que habían ocurrido 89 muertes (35% del total de muertes esperadas para alcanzar la potencia estadística). El segundo análisis intermedio (29) se realizó luego de que se hubieran producido 189 muertes (75% del total de 252 muertes para alcanzar la potencia estadística). El criterio de límite de parada de Lan-DeMets (*O'Brien-Fleming*) preespecificado para este análisis provisional fue un umbral de valor P de 0.01018 y por ese motivo se consideró este segundo análisis como el análisis final. Se realizó un tercer análisis el 29 de junio de 2020 cuando se produjeron 308 muertes debido a que se había alcanzado la cantidad mínima de muertes requerida para lograr la potencia estadística del 80%. Sin embargo, los investigadores consideraron como su análisis final al segundo análisis intermedio realizado.

### **1. Sobrevida global (mediana de seguimiento de 53.5 meses)**

Para este desenlace se consideró el estudio de Lu te al. (2022)(25) debido a que con este análisis se alcanzó la potencia estadística adecuada para rechazar la hipótesis nula según el análisis de su protocolo (se requería un mínimo de 252 muertes). Este estudio realizó el tercer análisis en la cual se habían producido 308 muertes (punto de corte para el análisis fue el 29 de junio de 2020) con una mediana de seguimiento de 53.5 meses. En ese momento, 102 pacientes todavía estaban recibiendo el tratamiento del estudio, 71 (21%) con ribociclib y 31 (9%) con placebo. En el momento del corte de los datos, 308 pacientes habían fallecido, 141 (42.1%) de los que recibieron ribociclib y 167 (49.6%) de los que recibieron placebo. La diferencia absoluta de la mortalidad entre el grupo ribociclib y el placebo fue de - 9.0 % con IC 95%: -15.4 % a -1.4 %. Además, la mediana de sobrevida global en el grupo ribociclib fue de 58.7 meses y de 47.7 meses en el grupo placebo. No se pudo calcular los intervalos de confianza ya que los autores no reportaron la información necesaria para poder obtenerla.

La certeza de la evidencia fue considerada muy baja, habiendo penalizado 2 niveles por riesgo de sesgo, 2 niveles por imprecisión, y 2 niveles por evidencia indirecta. Esto quiere decir que al brindar ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH en lugar de la terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH, la evidencia es muy incierta sobre el efecto en la sobrevida global.

## **2. Calidad de vida (2 años de seguimiento)**

Para este desenlace se consideró el estudio de Harbeck et al. (2020)(27). Ellos encontraron que después de 25 ciclos (duración media del tratamiento de 2 años) los cambios medios en la puntuación desde el inicio en el grupo de ribociclib (n=164) y el grupo de placebo (n=92) fueron +3.9 y + 2.2 puntos, respectivamente. No se brindaron datos para realizar el cálculo de los intervalos de confianza, pero brindan un gráfico de errores estándar en la cual se observa que no hay diferencias significativas entre ambos grupos ya que la amplitud de los errores estándar se superpone.

Al final del tratamiento, los cambios medios en la puntuación desde el inicio en el grupo de ribociclib (n=182) y el grupo de placebo (n=236) fueron de -4.0 y -3.2 puntos, respectivamente. No se brindaron datos para realizar el cálculo de los intervalos de confianza, pero brindan un gráfico de errores estándar en la cual se observa que no hay una diferencia entre ambos grupos ya que la amplitud de los errores estándar se superpone.

La certeza de la evidencia fue considerada baja, habiendo penalizado 2 niveles por evidencia indirecta. Esto quiere decir que al brindar ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH en lugar de la terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH, la evidencia es limitada sobre el efecto en la calidad de vida.

## **3. Eventos Adversos Serios (mediana de seguimiento mayor a 53.5 meses)**

Para este desenlace se consideró el último reporte registrado en la plataforma del clinicaltrials.gov (30) con una mediana de seguimiento mayor a 53.5 meses. El último reporte registrado en la plataforma fue el 12 de marzo de 2024 y se consideraron esos datos como cuerpo de la evidencia. Los autores reportaron que la frecuencia de eventos adversos serios en el grupo ribociclib y grupo placebo fue 24.2% (n=81/335) y 14.5% (n=49/337), respectivamente. El equipo metodológico calculó un riesgo relativo (RR) de 1.66 (IC 95%: 1.21 a 2.29) y una diferencia absoluta de la frecuencia de eventos adversos serios entre el grupo ribociclib y el placebo de + 9.6 % (IC 95%: +3.1 % a +18.8 %).

La certeza de la evidencia fue considerada muy baja, habiendo penalizado 2 niveles por riesgo de sesgo, 2 niveles por imprecisión y 2 niveles por evidencia indirecta. Esto quiere decir que al brindar ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH en lugar de la terapia endocrina con un

inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH, la evidencia es muy incierta sobre el efecto en los eventos adversos serios.

#### **4. Tasa de respuesta completa (mediana de seguimiento de 19.2 meses)**

Para este desenlace se consideró el estudio de Tripathy te al. (2018)(26). Este estudio realizó el primer análisis del ECA MONALEESA-7 y reportó que la tasa de respuesta completa en el grupo ribociclib fue 2.4% (n=8/335) y en el grupo placebo fue 2.1% (n=7/337). El equipo metodológico calculó un riesgo relativo (RR) de 1.15 (IC 95%: 0.42 a 3.13) y una diferencia absoluta de la tasa de respuesta completa entre el grupo ribociclib y el placebo de -7.3 % (IC 95%: -14.8 % a +1.4 %).

La certeza de la evidencia fue considerada muy baja, habiendo penalizado 2 niveles por imprecisión y 2 niveles por evidencia indirecta. Esto quiere decir que al brindar ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH en lugar de la terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH, la evidencia es muy incierta sobre el efecto en la tasa de respuesta completa.

#### **5. Tiempo a la quimioterapia (mediana de seguimiento de 53.5 meses)**

Para este desenlace se consideró el estudio de Lu te al. (2022)(25) con una mediana de seguimiento de 53.5 meses. Este estudio reportó que la mediana de tiempo transcurrido hasta la primera quimioterapia en el grupo ribociclib fue de 50.9 meses y en el grupo placebo fue de 36.8 meses. No se pudo calcular los intervalos de confianza ya que los autores no reportaron la información necesaria para poder obtenerla.

La certeza de la evidencia fue considerada muy baja, habiendo penalizado 2 niveles por riesgo de sesgo y 2 niveles por evidencia indirecta. Esto quiere decir que al brindar ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH en lugar de la terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH, la evidencia es muy incierta sobre el efecto en el tiempo a la quimioterapia.

#### **6. Eventos adversos grado 3 y 4 (mediana de seguimiento de 19.2 meses)**

Para estos desenlaces se consideró el estudio de Tripathy te al. (2018)(26) debido a que fue la única publicación que proporcionó evidencia para el desarrollo de algún evento adverso grado 3 y 4. Este estudio realizó el primer análisis del ECA MONALEESA-7 y reportó que la incidencia de eventos adversos grado 3 en el grupo

ribociclib fue 62.7% (n=210/335) y en el grupo placebo fue 26.1% (n=88/337). El equipo metodológico calculó un riesgo relativo (RR) de 2.40 (IC 95%: 1.97 a 2.93) y una diferencia absoluta de los eventos adversos grado 3 entre el grupo ribociclib y el placebo de +36.6% (IC 95%: +25.3% a +50.4%). Por otro lado, la incidencia de eventos adversos grado 4 en el grupo ribociclib fue 14% (n=47/335) y de 3.6% en el grupo placebo (n=12/337). El equipo metodológico calculó un riesgo relativo (RR) de 3.94 (IC 95%: 2.13 a 7.29) y una diferencia absoluta de los eventos adversos grado 4 entre el grupo ribociclib y el placebo de +10.5 % (IC 95%: +4 % a +22.4 %). La certeza de la evidencia fue considerada muy baja, habiendo penalizado 2 niveles por imprecisión y 2 niveles por evidencia indirecta. Esto quiere decir que al brindar ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH en lugar de la terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH, la evidencia es muy incierta sobre el efecto en los eventos adversos grado 3 y 4.

Tabla 7. Resumen de evidencia (SoF) de GRADE

**Población:** Mujeres pre/perimenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo [RH(+)] receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo [HER2(-)]metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previamente.

**Intervención:** ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH.

**Comparador:** terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH.

**Bibliografía por desenlace:**

- **Sobrevida global:** ECA MONALEESA-7 (Lu YS et al. 2022)
- **Calidad de vida:** ECA MONALEESA-7 (Harbeck et al. 2020)
- **Eventos adversos serios:** ECA MONALEESA-7 (Última actualización en 2024 según clinicaltrials.gov)
- **Tasa de respuesta completa:** ECA MONALEESA-7 (Tripathy et al. 2018)
- **Tiempo a la quimioterapia:** ECA MONALEESA-7 (Lu YS et al. 2022)
- **Eventos adversos grado 3 y 4:** ECA MONALEESA-7 (Tripathy et al. 2018)

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: Ribociclib (n=335)	Comparación: placebo (n=337)	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación*
Sobrevida global [Tasa de mortalidad] (mediana de seguimiento: 53.5 meses)	CRÍTICO	1 ECA fase III (n=672)	Incidencia de mortalidad: 141/335 (42.1%)	Incidencia de mortalidad: 167/337 (49.6%)	HR: 0.76 (IC 95%: 0.61 a 0.96)	- 9.0% (-15.4% a -1.4%) [90 menos por cada 1000 (de 154 menos a 14 menos)]	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de adicionar ribociclib a la terapia endocrina con supresión ovárica en la mortalidad en mujeres con CM RH(+) HER2(-)metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, sin tratamiento endocrino previo.
			Mediana: 58.7 meses	Mediana: 47.7 meses	-	+11 meses (IC 95%: No reportado)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de adicionar ribociclib a la terapia endocrina con supresión ovárica en la mortalidad (tiempo de supervivencia) en mujeres con CM RH(+) HER2(-) metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, sin tratamiento endocrino previo.

Calidad de vida (Mediana de seguimiento: 2 años)	CRÍTICO	1 ECA fase III (n=672)	Cambio puntuación media con respecto al basal: +3.9 puntos	Cambio puntuación media con respecto al basal: +2.2 puntos	-	+1.7 puntos (no se pudo calcular)	⊕⊕○○ BAJA <sup>c</sup>	La evidencia es limitada sobre el efecto de adicionar ribociclib a la terapia endocrina con supresión ovárica en la calidad de vida en mujeres con CM RH(+) HER2(-) metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, sin tratamiento endocrino previo.
Eventos adversos serios Seguimiento mayor a 53.5 meses	CRÍTICO	1 ECA fase III (n=672)	81/335 (24.2%)	49/337 (14.5%)	RR: 1.66 (IC 95%: 1.21 a 2.29)	+ 9.6% (+3.1% a +18.8%) [96 más por cada 1000 (de 31 más a 188 más)]	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de adicionar ribociclib a la terapia endocrina con supresión ovárica en la frecuencia de eventos adversos serios en mujeres con CM RH(+) HER2(-) metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, sin tratamiento endocrino previo.
Tasa de respuesta completa [Tasa de respuesta completa] (mediana de seguimiento: 19.2 meses)	IMPORTANTE	1 ECA fase III (n=672)	8/335 (2.4%)	7/337 (2.1%)	RR: 1.15 (IC 95%: 0.42 a 3.13)	- 7.3% (-14.8% a +1.4%) [3 más por cada 1000 (de 12 menos a 44 más)]	⊕○○○ MUY BAJA <sup>c,d</sup>	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de adicionar ribociclib a la terapia endocrina con supresión ovárica en la tasa de respuesta completa en mujeres con CM RH(+) HER2(-) metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, sin tratamiento endocrino previo.
Tiempo a la quimioterapia (mediana de seguimiento: 53.5 meses)	IMPORTANTE	1 ECA fase III (n=672)	Mediana: 50.9 meses	Mediana: 36.8 meses	-	+14.1 meses (IC 95%: No reportado)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,c</sup>	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de adicionar ribociclib a la terapia endocrina con supresión ovárica en el tiempo a la quimioterapia en mujeres con CM RH(+) HER2(-) metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, sin tratamiento endocrino previo.

Eventos adversos grado 3 (mediana de seguimiento: 19.2 meses)	IMPORTANTE	1 ECA fase III (n=672)	210/335 (62.7%)	88/337 (26.1%)	RR: 2.40 (IC 95%: 1.97 a 2.93)	<b>+36.6%</b> (+25.3% a +50.4%) [366 más por cada 1000 (de 253 más a 504 más)]	⊕○○○ MUY BAJA <sup>c,e</sup>	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de adicionar ribociclib a la terapia endocrina con supresión ovárica en la frecuencia de eventos adversos grado 3 en mujeres con CM RH(+) HER2(-) metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, sin tratamiento endocrino previo.
Eventos adversos grado 4 (mediana de seguimiento: 19.2 meses)	IMPORTANTE	1 ECA fase III (n=672)	47/335 (14%)	12/337 (3.6%)	RR: 3.94 (IC 95%: 2.13 a 7.29)	<b>+10.5%</b> (+4% a +22.4%) [105 más por cada 1000 (de 40 más a 224 más)]	⊕○○○ MUY BAJA <sup>c,e</sup>	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de adicionar ribociclib a la terapia endocrina con supresión ovárica en la frecuencia de eventos adversos grado 4 en mujeres con CM RH(+) HER2(-) metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, sin tratamiento endocrino previo.

**Abreviaturas utilizadas:** IC: Intervalo de confianza; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; EA: Evento adverso; RR: Riesgo relativo; HR: Hazard ratio o razón de hazards, CM: Cáncer de mama; RH(+): receptor hormonal positivo; HER2(-): receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo.

\*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.

**Explicaciones de la certeza de evidencia:**

- Se disminuye dos niveles de certeza de evidencia por riesgo de sesgo debido a que para esta última evaluación ya se había retirado de cegamiento para los participantes, personal del estudio y evaluadores del desenlace hace un año, esto pudo haber conllevado a una diferenciación entre los tratamientos de ambos grupos de estudio. Además, se permitió el cruce entre los brazos de tratamiento con ribociclib y placebo, ya que los participantes del grupo placebo pudieron recibir el tratamiento con ribociclib (n=15) a criterio del investigador o de los pacientes (no se brindó mayor información sobre las razones).
- Se disminuye dos niveles de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza atraviesa dos umbrales importantes.
- Se disminuye dos niveles de certeza por evidencia indirecta debido a que parte de la población recibió terapia endocrina previa (39%) y en la intervención/comparador se consideró a los pacientes que recibieron también tamoxifeno y goserelina.
- Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que hubo menos de 50 casos.
- Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el tamaño de la muestra es menor a 2000.

## V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

Entre los desenlaces críticos, la sobrevida global y los eventos adversos serios tuvieron una certeza de la evidencia muy baja y calidad de vida, una certeza de la evidencia baja. Además, todos los desenlaces importantes tuvieron una certeza de la evidencia muy baja. Según el Documento Técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de alto costo” (31), si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces críticos, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determina la certeza global de la evidencia. En este sentido, la certeza global de la evidencia fue considerada “**muy baja**”.

## V.5 BALANCE DE EFECTOS

### A. Evidencia identificada respecto al valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

Luego de la búsqueda de información no se identificaron estudios sobre las preferencias de la población específica (mujeres pre/perimenopáusicas con cáncer de mama RH(+) HER2(-) metastásico). En ese sentido se optó por ampliar la selección de estudios a pacientes con premenopausia con cáncer de mama metastásico, considerando que se podría esperar preferencias similares entre los pacientes con cáncer de mama metastásico en general. Sin embargo, no se encontró evidencia.

Los resultados de la revisión bibliográfica sirvieron para confirmar la priorización de desenlaces considerados en la presente ETS-EMC (ver **Tabla 4**). Cabe recalcar que no se pudo contactar con ningún paciente, familiar o cuidador para conocer la importancia relativa que les otorgan a los desenlaces.

### B. Determinación de los umbrales

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos se deben tener en cuenta la magnitud absoluta del efecto (sea de beneficio o daño) de los desenlaces críticos y su certeza de evidencia (31). Por ello, previo a la formulación de recomendaciones el Grupo de Trabajo estableció tres umbrales clínicos para cada desenlace crítico con el fin de diferenciar entre magnitudes de efecto trivial, pequeño, moderado y grande como se detalla en la sección de métodos.

Para identificar las diferencias mínimas importantes se realizó una búsqueda sistemática de estudios que determinen estas diferencias para los desenlaces críticos en la población de interés para la presente ETS-EMC o en poblaciones similares. Producto de la

búsqueda, se encontraron tres estudios que proporcionaron información indirecta de las diferencias mínimas importantes para los desenlaces de sobrevida global y calidad de vida. La información sobre las diferencias mínimas importantes fue presentada al Grupo de Trabajo (ver **Tabla 8**).

**Tabla 8.** Umbrales propuestos como referencia según la literatura revisada

Desenlace	Diferencia mínima importante	Comentario	Fuente
Sobrevida global	4 a 6 meses	Si bien el artículo no referencia puntualmente a mujeres pre/perimenopáusicas con cáncer de mama metastásico RH(+) HER2(-), proporciona un rango de relevancia clínica para la supervivencia global que el grupo metodológico consideró importante evaluar.	Jenei K et al. Cancer medicines on the WHO Model List of Essential Medicines: processes, challenges, and a way forward. 2022 (32)
	No se encontraron estudios al momento que aborden pacientes con la condición de interés y establezcan una diferencia mínima importante para la incidencia o proporción este desenlace de manera directa o indirecta.		
Calidad de vida	Mejora: +10.0 Deterioro: -10.0	El estudio de Musoro et al.(33) incluyó a pacientes con cáncer de mama avanzado.  Se empleó el instrumento de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30), específicamente la escala Calidad de Vida/Estado de Salud Global.  El panel consideró como evidencia este estudio por ser el más adecuado según su experiencia clínica.	Musoro JZ, Coens C, et al. EORTC Breast and Quality of Life Groups. Minimally Important Differences for Interpreting EORTC QLQ-C30 Scores in Patients With Advanced Breast Cancer. JNCI Cancer Spectr. 2019 Jun 4;3(3):pkz037. doi: 10.1093/jncics/pkz037.
	Mejora: +11.0 Deterioro: -8.0	El estudio de Kawahara et al.(34) incluyó a pacientes con cáncer de mama metastásico.  Se empleó el instrumento de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30), específicamente la escala Calidad de Vida/Estado de Salud Global.	Kawahara T, Taira N. et al. Minimal important differences of EORTC QLQ-C30 for metastatic breast cancer patients: Results from a randomized clinical trial. Qual Life Res. 2022 Jun;31(6):1829-1836. doi: 10.1007/s11136-021-03074-y.
Eventos adversos serios	No se encontraron estudios al momento que aborden pacientes con la condición de interés y establezcan una diferencia mínima importante para este desenlace de manera directa o indirecta.		

**Abreviaturas:** EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire.

El 15 de marzo de 2024, se llevó a cabo la reunión para la determinación de los umbrales de significancia clínica para cada desenlace crítico. En dicha reunión participó el equipo metodológico del INS y el Equipo de Trabajo conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), la institución prestadora de servicios de salud (IPRESS) solicitante (IREN-SUR), la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), la Dirección de Prevención y Control del cáncer (DPCAN) y la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) pública del Seguro Integral de Salud (SIS).

Para el desenlace de sobrevida global no se identificó evidencia que reporte los U1, U2 y U3. Tampoco estudios que reporten la DMI en la población de interés. Por lo que, se reportaron los estudios que proporcionaron información indirecta al Grupo de Trabajo (ver **Tabla 8**) y a partir de ello, el Grupo de Trabajo consensuó el U1.

Respecto a calidad de vida, se identificaron dos estudios que reportaron la DMI (U1) a partir de una población extrapolable (pacientes con cáncer de mama avanzado y metastásico) a la población de interés. Al no haberse identificado evidencia sobre el segundo y tercer umbral, se decidió establecer solo el primer umbral. A continuación, se detallan los umbrales clínicos establecidos para cada desenlace crítico:

**Tabla 9.** Determinación de umbrales para cada desenlace crítico.

Desenlace	Efecto esperado con la terapia endocrina y supresión ovárica*	Dirección del efecto	Efecto esperado con ribociclib más la terapia endocrina y la supresión ovárica			
			Trivial	Pequeño	Moderado	Grande
Sobrevida-mortalidad	51.4 % (mediana de seguimiento de 53.5 meses)	Beneficio	Disminución absoluta de mortalidad < 5.5 %	Disminución absoluta de mortalidad ≥ 5.5 %	Disminución absoluta de mortalidad ≥ 11 %	Disminución absoluta de mortalidad ≥ 16.5 %
		Daño	Incremento absoluto de mortalidad < 5.5 %	Incremento absoluto de mortalidad ≥ 5.5 %	Incremento absoluto de mortalidad ≥ 11 %	Incremento absoluto de mortalidad ≥ 16.5 %
Sobrevida - tiempo de sobrevida	47.7 meses (mediana de seguimiento de 53.5 meses)	Beneficio	Incremento de la sobrevida < 4.5 meses	Incremento de la sobrevida ≥ 4.5 meses	Incremento de la sobrevida ≥ 9 meses	Incremento de la sobrevida ≥ 13.5 meses
		Daño	Disminución de la	Disminución de la	Disminución de la	Disminución de la

			sobrevida < 4.5 meses	sobrevida ≥ 4.5 meses	sobrevida ≥ 9 meses	sobrevida ≥ 13.5 meses
Calidad de vida - escala EORTC QLQ-C30**	-	Beneficio	Incremento de la calidad de vida < 10 puntos	Incremento de la calidad de vida ≥ 10 puntos	Incremento de la calidad de vida ≥ 20 puntos	Incremento de la calidad de vida ≥ 30 puntos
		Daño	Disminución de la calidad de vida < 10 puntos	Disminución de la calidad de vida ≥ 10 puntos	Disminución de la calidad de vida ≥ 20 puntos	Disminución de la calidad de vida ≥ 30 puntos
Eventos adversos serios	12 % (mediana de seguimiento: 19.2 meses)	Beneficio	Disminución absoluta de eventos adversos serios < 5 %	Disminución absoluta de eventos adversos serios ≥ 5 %	Disminución absoluta de eventos adversos serios ≥ 10 %	Disminución absoluta de eventos adversos serios ≥ 15 %
		Daño	Incremento absoluto de eventos adversos serios < 5 %	Incremento absoluto de eventos adversos serios ≥ 5 %	Incremento absoluto de eventos adversos serios ≥ 10 %	Incremento absoluto de eventos adversos serios ≥ 15 %

**Abreviaturas:** QT: quimioterapia; EORTC QLQ-C30: escala European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire.

\* Los efectos esperados con la terapia endocrina y la supresión ovárica fueron obtenidos del estudio MONALEESA-7 (análisis final según protocolo) y de la información reportada en la página web ClinicalTrials.gov.

\*\* La DMI se estableció según los resultados del estudio Musoro et al. para la diferencia entre grupos según el método basado en el ancla.

### C. Magnitud de los efectos deseables e indeseables de la tecnología sanitaria y valoración del balance de efectos.

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables y la valoración del balance de efectos de ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH en comparación con la terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH en mujeres pre-perimenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama RH(+) HER2(-) metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previamente, se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el 04 de abril del 2024 (en adelante *Reunión de Deliberación*). En dicha reunión participó el equipo metodológico del CETS-INS y el Equipo de Trabajo conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), la IPRESS solicitante (IREN SUR), la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), la Dirección de Prevención y Control del cáncer (DPCAN) y las Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) – Seguro Integral de Salud (SIS).

En función de la evidencia sobre la eficacia y seguridad de ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa y más la supresión ovárica con un análogo de GnRH en la población de interés, presentada de manera detallada en la Tabla de resumen de evidencia (SoF) de GRADE, a los umbrales clínicos previamente definidos (ver **Tabla 9**); y a la certeza de evidencia para cada desenlace, se obtuvieron las magnitudes de efecto para cada desenlace crítico (ver **Tabla 10**).

**Tabla 10.** Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables del uso de ribociclib más terapia endocrina y supresión ovárica.

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Diferencia (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos
<b>Sobrevida global según incidencia de muertes</b> (mediana de seguimiento de 53.5 meses) [CRÍTICO]	<b>En la población total:</b> - 9.0 % (-15.4 % a -1.4 %) Muy baja ⊕○○○	<b>Beneficio</b> de magnitud <b>pequeño</b> con certeza de evidencia <b>muy baja</b> .
<b>Sobrevida global según tiempo de sobrevida</b> (mediana de seguimiento de 53.5 meses) [CRÍTICO]	<b>En la población total:</b> +11 (NR) Muy baja ⊕○○○	<b>Beneficio</b> de magnitud <b>moderada</b> con certeza de evidencia <b>muy baja</b> .
<b>Calidad de vida</b> medido con EORTC QLQ C-30 a las (seguimiento de 2 años) [CRÍTICO]	<b>+1.7 puntos (NR)</b> Baja ⊕⊕○○	<b>Beneficio</b> de magnitud <b>trivial</b> con certeza de evidencia <b>baja</b>
<b>Eventos adversos serios</b> (seguimiento mayor a los 53.5 meses) [CRÍTICO]	<b>+ 9.6%</b> (+3.1 % a +18.8 %) Muy baja ⊕○○○	<b>Daño</b> de magnitud <b>pequeño</b> con certeza de evidencia <b>muy baja</b>

**Abreviaturas:** IC: Intervalo de Confianza; NR: No reportado por el estudio; EORTC QLQ C-30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire Core 30.

#### D. Magnitud de los efectos deseables (beneficios).

Con la información detallada en la **Tabla 10**, se pidió al Grupo de Trabajo emitir su juicio sobre la magnitud global de los efectos deseables. Se le solicitó al Grupo de Trabajo responder: ¿cuál sería la magnitud esperada de los efectos deseables (beneficios) del ribociclib con terapia endocrina (anastrozol) y supresión ovárica (análogos de GnRH) con respecto a la terapia endocrina (anastrozol) y supresión ovárica (análogos de GnRH)?

La recomendación del equipo técnico del CETS-INS fue concluir en que los efectos de la intervención son muy inciertos (juicio de efectos deseables “no lo sé”). Esto debido a que certeza de la evidencia es muy baja y los resultados se deben tomar con cautela.

El grupo de trabajo, por mayoría de votos, consideró la magnitud de los efectos deseables como “**pequeña**”. Las votaciones fueron las siguientes: tres miembros concluyeron que los beneficios de la intervención fueron “pequeños” debido a que, pese a la certeza de la evidencia muy baja, según la evidencia presentada, la intervención redujo las muertes en una magnitud pequeña según los umbrales preestablecidos. Un miembro consideró beneficios “triviales” y dos miembros consideraron el juicio “no lo sé” debido a la incertidumbre del efecto de la intervención.

#### **E. Magnitud de los efectos indeseables (daños):**

Con la información reportada en la **Tabla 10**, se pidió al Grupo de Trabajo emitir su juicio sobre la magnitud global de los efectos indeseables. Se le solicitó al Grupo de Trabajo responder: ¿cuál sería la magnitud esperada de los efectos indeseables (daños) del ribociclib con terapia endocrina (anastrozol) y supresión ovárica (análogos de GnRH) con respecto a la terapia endocrina (anastrozol) y supresión ovárica (análogos de GnRH)? De forma similar que, para los efectos deseables, la recomendación del equipo metodológico del CETS-INS fue concluir en que los efectos son muy inciertos (juicio de efectos indeseables “no lo sé”). Esto debido a que la certeza de la evidencia es muy baja y los resultados se deben tomar con cautela.

Finalmente, el grupo de trabajo concluyó que la magnitud de los efectos indeseables es “**pequeña**” por mayoría de votos. Cinco miembros concluyeron que los daños de la intervención son “pequeños” debido a que la magnitud de los eventos adversos según los umbrales preestablecidos fue pequeña y la certeza de la evidencia era muy baja. Además, dos representantes del grupo de trabajo mencionaron que, según su experiencia clínica, los eventos adversos serios no tendrían mayor impacto en el paciente ya que son manejables. Por otro lado, un solo miembro del grupo de trabajo consideró como juicio el “no lo sé” debido a la incertidumbre en los resultados del estudio por la certeza de la evidencia muy baja.

#### **F. Balance entre los efectos deseables e indeseables.**

Con la información previa se solicitó al Grupo de Trabajo responder a la pregunta: ¿el balance entre los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención (ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un

análogo de GnRH) o al comparador (terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH)?

Al igual que en la valoración de la magnitud de los efectos deseables e indeseables, el equipo metodológico recomendó concluir que el balance de efectos es incierto (juicio sobre el balance de efectos deseables e indeseables “no lo sé”), debido a la certeza muy baja de la evidencia, lo cual implica incertidumbre respecto a los resultados. El grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos **“no favorece a la intervención ni al comparador”** por mayoría de votos. Cuatro miembros el grupo de trabajo votaron por la opción “no favorece a la intervención ni al comparador” debido a que los beneficios y daños fueron pequeños y la certeza de la evidencia era muy baja; y dos miembros consideraron “favorece a la intervención” debido a los potenciales efectos beneficiosos de la intervención y que según su experiencia clínica los eventos adversos podrían ser manejables.

## V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN

Una tecnología sanitaria se considera innovadora si genera una mejora significativa en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes (desenlaces), ya sea en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada (31). Teniendo en consideración ello, la decisión del grupo de trabajo fue considerar al ribociclib con la terapia endocrina y la supresión ovárica como una tecnología **“no innovadora”** por mayoría de votos.

## V.7 EQUIDAD

Esta dimensión valora el potencial impacto de la tecnología sobre la equidad en salud, considerando posibles efectos diferenciales en poblaciones desfavorecidas o con características que probablemente se asocien con desventajas(31). Respecto a la búsqueda sistemática realizada, no se identificaron estudios que evalúen el impacto del ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH en la equidad en salud en mujeres pre-perimenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama RH(+) HER2(-) metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, que no hayan recibido terapia endocrina previa en el Perú o en otro país de América Latina.

Se le pidió al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿cuál sería el impacto en la equidad en salud si se recomienda brindar la intervención en lugar del comparador? Se concluyó que el uso de la tecnología sanitaria “**probablemente no tenga un impacto en la equidad**” por mayoría de votos. Esto considerando que el ribociclib es un medicamento que se administra vía oral y su uso no implicaría mayor uso de los recursos o seguimiento que el que se necesita para recibir la terapia endocrina con supresión ovárica (tratamiento estándar).

Tres miembros consideraron equidad “probablemente ningún impacto”, un miembro consideró “varía”, un miembro consideró “aumentada” y un miembro consideró “ningún impacto”.

### V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Se definieron dos variantes clínicas de la pregunta PICO (**Anexo 5**). La estimación de costos unitarios totales para las variantes clínica consideradas en estudio de costo de enfermedad (COI) para el manejo de cáncer de mama RH(+) HER2(-) metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1:

**Tabla 11.** Costos unitarios de las variantes clínicas para el manejo de cáncer de mama metastásico RH(+) HER2(-), sin crisis visceral, ECOG 0-1 y sin terapia endocrina previa

Variante clínica		Procedimientos	Medicamentos	Costo total Variante
Paciente con cáncer de mama HER 2 - RH+ Metástasis ósea (Ribociclib + Anastrozol + Leuprorelina acetato)	IREN Sur	18,965.25	191,510.99	210,476.24
Paciente con cáncer de mama HER 2- RH+ Otras metástasis (Ribociclib + Anastrozol + Leuprorelina acetato)	IREN Sur	7,966.75	191,287.14	199,253.89
Paciente con cáncer de mama HER 2 - RH+ Metástasis ósea (Anastrozol + Leuprorelina acetato)	IREN Sur	18,956.99	1,826.81	20,783.80
Paciente con cáncer de mama HER 2 - RH+ Otras metástasis (Anastrozol + Leuprorelina acetato)	IREN Sur	7,966.75	1,602.96	9,569.71

Los detalles de los costos unitarios se pueden revisar en el **Anexo 5**.

La diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año de tratamiento a una paciente pre/perimenopausica con Cáncer de mama, positivo para el receptor de hormonas (RH+), negativo para el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), sin crisis visceral, con ECOG 0-1, que no ha recibido terapia endocrina antihormonal previamente y con metástasis que se extiende hacia los huesos entre ribociclib + anastrozol + leuprorelina acetato vs anastrozol + leuprorelina acetato es de S/. 189,692.44 más.

La diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año de a una paciente pre/perimenopausica con Cáncer de mama, positivo para el receptor de hormonas (RH+), negativo para el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), sin crisis visceral, con ECOG 0-1, que no ha recibido terapia endocrina antihormonal previamente y con metástasis que se extiende hacia otros lugares (hígado, pulmón) ribociclib + anastrozol + leuprorelina acetato vs anastrozol + leuprorelina acetato es de S/. 189,684.18 más.

**Tabla 12.** Diferencia de costos entre ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH y la terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH

Variante clínica		Ribociclib + anastrozol + leuprorelina acetato	Anastrozol + leuprorelina acetato	Diferencia
Paciente con cáncer de mama RH(+) HER2(-) Metástasis ósea	IREN Sur	210,476.24	20,783.80	189,692.44
Paciente con cáncer de mama RH(+) HER2(-) Otras metástasis	IREN Sur	199,253.89	9,569.71	189,684.18

Según la evidencia presentada, el grupo de trabajo consideró por mayoría de votos que el ribociclib más la terapia endocrina (anastrozol) y la supresión ovárica (análogos de la GnRH) conllevaría a “**costos extensos**”. Cuatro miembros consideraron que los costos fueron extensos y dos miembros consideraron que los costos fueron moderados.

## V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

La búsqueda sistemática no identificó ningún estudio peruano sobre costo-efectividad. Encontramos dos reportes latinoamericanos. Un estudio realizado en Brasil(35) y otro

realizado por la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) de Brasil. Ambos realizaron un estudio de costo-efectividad del ribociclib con la terapia endocrina versus la terapia endocrina para el tratamiento de primera línea del cáncer de mama luminal avanzado HER2(-) en mujeres pre/perimenopáusicas desde la perspectiva del sistema público nacional de salud brasileño. El estudio de Rosa DD et al.(35) utilizó el modelo de Markov para calcular la relación costo-efectividad incremental (ICER, por sus siglas en inglés) empleando los datos del estudio de MONALEESA-7. Ellos reportaron un ICER de \$46,590.79 por año de vida ganado. El informe realizado por el CONITEC reportó que el ribociclib asociado a letrozol o anastrozol permite un aumento de 1.26 años de vida ajustados por calidad y un ICER de R\$ 127,073.06.(36) En el contexto peruano, el MINSA (R.M. N° 159-2022) estableció un umbral de costo-efectividad de entre 2.2 y 4.4 UIT, lo cual asciende a S/ 10,890 a S/ 21,780.(37) El valor de una UIT al 2023 equivale a 4,950 soles. Estos resultados fueron presentados al grupo de trabajo y se les mencionó que se debe considerar la evidencia brindada con mucha precaución ya que los costos reportados en los estudios están dentro de un contexto de salud diferente al nuestro (Brasil) por lo que los costos asumidos en esos estudios no son los mismos.

El grupo de trabajo decidió por mayoría de votos que los resultados de costo-efectividad “**probablemente favorecen a la comparación**”. Cuatro miembros del grupo de trabajo consideraron que “probablemente favorece a la comparación”, un miembro del grupo de trabajo consideró que “favorece a la comparación” y otro miembro del grupo de trabajo consideró que “no favorece a la intervención ni al comparador”.

## VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

El resumen de los juicios expresados por el Grupo de Trabajo, se resumen en la **Tabla 12**.

**Tabla 12.** Resumen de los juicios emitidos por el Grupo de Trabajo.

		Juicio					
<b>Necesidad clínica</b>	Existe alternativa			No existe alternativa (Necesidad no cubierta)			
<b>Efectos deseables</b>	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No lo sé

	Juicio						
<b>Efectos indeseables</b>	Grande	Moderado	Pequeño	Trivial		Varía	No lo sé
<b>Certeza de la evidencia</b>	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Ningún estudio incluido
<b>Balace de efectos</b>	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No lo sé
<b>Nivel de innovación</b>	TS no innovadora			TS innovadora			
<b>Equidad</b>	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
<b>Recursos necesarios</b>	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
<b>Costo-efectividad</b>	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	Ningún estudio incluido

## VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

### a. Recomendación formulada por el Grupo de Trabajo de la ETS-EMC

“En mujeres pre/perimenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo [RH(+)] receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo [HER2(-)] metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, y que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previamente, el grupo de trabajo no recomienda el uso de ribociclib más la terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más la supresión ovárica con un análogo de GnRH en lugar de la terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más la supresión ovárica con un análogo de GnRH (**recomendación en contra basada en una certeza global de la evidencia muy baja**)”.

#### Comentarios:

Cuatro miembros del grupo de trabajo concluyeron en no recomendar la intervención evaluada y dos miembros concluyeron en recomendarla. Los representantes de la



DIGEMID, FISSAL, DPCAN y DGAIN consideraron que a pesar de que los beneficios sean pequeños, los daños también tuvieron una magnitud pequeña, la certeza de la evidencia es muy baja y los costos de la intervención fueron extensos por lo que optaron por no recomendar la intervención. Los representantes de IREN-SUR y de la RON mencionaron que, a pesar de la evidencia presentada, según su experiencia clínica, los eventos adversos serios no tendrían mayor impacto en el paciente ya que son manejables por lo que valorarían más los beneficios pequeños de la intervención y optaron por recomendar la intervención.

**b. Justificación**

El Grupo de Trabajo de la ETS-EMC basó su recomendación en base a los siguientes criterios:

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
<p>Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?</p>	<p>El balance entre los efectos deseables e indeseables no favorece a la intervención ni al comparador</p>	<p>En mujeres pre/perimenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo [RH(+)] receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo [HER2(-)] metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previamente. El grupo de trabajo consideró que los efectos deseables e indeseables del ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH fueron pequeños y con una certeza de la evidencia muy baja (evidencia muy incierta). En relación con el balance de los efectos, el grupo de trabajo consideró que “no se favorece a la intervención ni al comparador” por mayoría de votos.</p>
<p>Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS</p>	<p>La certeza global fue calificada como muy baja.</p>	<p>La certeza de evidencia para dos de los desenlaces críticos fue muy baja (sobrevida global y eventos adversos serios) y para calidad de vida, la certeza de la evidencia fue baja. En relación con los desenlaces importantes (tasa de respuesta completa, tiempo a la quimioterapia, eventos adversos grado 3 y 4), todos tuvieron una certeza de la evidencia muy baja.</p>
<p>Tipo de desenlace evaluado</p>	<p>Todos (críticos e importantes) corresponden a desenlaces finales.</p>	<p>La recomendación fue emitida valorando los efectos en los desenlaces críticos de supervivencia global, calidad de vida y eventos adversos serios. Todos fueron desenlaces finales.</p>
<p>Costo-efectividad</p>	<p>La costo-efectividad</p>	<p>Se consideró tomar como evidencia un estudio realizado en Brasil y otro realizado por</p>

¿La TS es costo-efectiva?	probablemente favorece a la comparación (probablemente no es costo-efectiva)	la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). En base a ello, el juicio final emitido por mayoría de votos fue: “probablemente favorecen a la comparación”
<p><b>Recomendación en contra del uso de la TS</b></p> <p>La información presentada en esta sección tiene como fin informar la decisión sobre el método de adquisición de la tecnología sanitaria por parte del Ministerio de Salud. De acuerdo a lo previsto en el numeral 13.14 del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA(1).</p>		

### VIII CONCLUSIONES

- El cáncer de mama es la primera causa de muerte por neoplasia maligna en mujeres. A nivel mundial, en el 2022 se produjeron más de 2.3 millones de casos nuevos y 666 103 muertes por cáncer de mama. En Latinoamérica, la tasa de incidencia es de 48.7 casos nuevos por 100 000 habitantes. Específicamente, el cáncer de mama metastásico es una condición incurable. Según los subtipos moleculares, el más frecuente es el subtipo RH(+) y HER2(-) con un 58.2%. En el Perú, se ha reportado una incidencia de cáncer de mama de 37.6 casos nuevos por 100 000 habitantes. Además, el cáncer de mama produjo 39 139 años de vida saludables perdidos (AVISA) y 9049 años vividos por discapacidad (AVD). No se dispone de datos específicos epidemiológicos en el Perú para mujeres pre/perimenopáusicas con cáncer de mama RH(+) HER2(-) que han fallado a primera línea de terapia endocrina.
- El ribociclib es un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK4/6). Su mecanismo de acción radica en la inhibición selectiva de las enzimas CDK4 y CDK6, lo que detiene la progresión del ciclo celular en la fase G1, inhibiendo así el crecimiento celular y promoviendo la muerte celular programada (apoptosis) de las células cancerosas.
- Se desarrolló la presente ETS-EMC para generar una recomendación sobre el uso de ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH en comparación con brindar terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH como tratamiento de mujeres pre/perimenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo [RH(+)] receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo [HER2(-)] metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, y que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previamente bajo 10 criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (eficacia), efectos indeseables (seguridad), certeza global de

evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad.

- En nuestro país, el CDC reportó que, en el 2019, el cáncer de mama produjo 39 139 años de vida saludables perdidos (AVISA) y 9049 años vividos por discapacidad (AVD).
- Se identificó un ECA de fase III que evaluó la eficacia y seguridad del uso de ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH en comparación con la terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH como tratamiento para la población objetivo.
- Se identificó un beneficio pequeño en la sobrevida global a una mediana de seguimiento de 53.5 meses. Además, se identificó un beneficio trivial en la calidad de vida a un seguimiento de 2 años. Respecto a daños, los daños fueron pequeños con una mediana de seguimiento mayor a 53.5 meses. La certeza de la evidencia para la sobrevida global y eventos adversos serios fue muy incierta (certeza de la evidencia muy baja) y para la calidad de vida fue limitada (certeza de la evidencia baja). La magnitud de los efectos deseables e indeseables fue considerada como pequeño. Finalmente, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos deseables e indeseables no favorece a la intervención ni al comparador.
- Dado que el posible beneficio de ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH estuvo basado en una certeza de la evidencia muy baja, fue calificada como TS no innovadora.
- El grupo de trabajo consideró que la incorporación de ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH produce costos extensos y probablemente no tenga un impacto en la equidad en salud. Además, se consideró que no existe necesidad clínica debido a que el tratamiento alternativo con la terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH se encuentran disponibles en el PNUME.
- Finalmente, el grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso de ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH para el tratamiento de mujeres pre/perimenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama RH(+) HER2(-) metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1 y que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previamente.

## IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
Lesly Karem CHÁVEZ RIMACHE	Equipo metodológico	Búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Guía y brinda soporte para la realización de los marcos de la evaluación multicriterio para la formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS-EMC.
Sergio GOICOCHEA LUGO	Equipo metodológico	Soporte metodológico durante el desarrollo de la ETS-EMC hasta la formulación de la recomendación.
Stefanny Maria HUAMAN CAMACHO	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad.
Fernando VALENCIA JUAREZ	Médico, especialista en materia oncológica, Representante de la IPRESS solicitante (IREN SUR), Grupo de Trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces.  Participación en la determinación de los umbrales clínicos.  Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Rodrigo MOTTA GUERRERO	Representante de la Red Oncológica Nacional (RON), Grupo de Trabajo	Participación en la determinación de los umbrales clínicos.  Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Cristhoper DÁVILA ESPINOZA	Representante de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Grupo de Trabajo	Participación en la determinación de los umbrales clínicos.  Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Milagros ZAPATA SEQUEIROS	Representante de las Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) – Seguro Integral de Salud (SIS)	Participación en la determinación de los umbrales clínicos.  Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Arturo VEGA RENGIFO	Representante de la Dirección de Prevención y Control del cáncer (DPCAN), Grupo de Trabajo	Participación en la determinación de los umbrales clínicos.  Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Jhon Ricardo ESPINOZA LIPA	Representante de la Dirección de Aseguramiento en Salud de la (DGAIN), Grupo de Trabajo	Participación en la determinación de los umbrales clínicos.  Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.

## X DECLARACIÓN DE INTERESES

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

## XI FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

## XII REFERENCIAS

1. Decreto Supremo N° 004-2022-SA: Reglamento de la Ley N° 31336 Ley Nacional de Cáncer. 2022.
2. Breast cancer [Internet]. [citado 18 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
3. Xu Y, Gong M, Wang Y, Yang Y, Liu S, Zeng Q. Global trends and forecasts of breast cancer incidence and deaths. *Sci Data*. 27 de mayo de 2023;10(1):334.
4. Arnold M, Morgan E, Rungay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *The Breast*. diciembre de 2022;66:15-23.
5. Cáncer de mama - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2024 [citado 18 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/cancer-mama>
6. Cancer screening metrics: effective evaluation to balance benefits and harms [Internet]. [citado 18 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.iarc.who.int/cancer-type/breast-cancer>
7. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. *Progress in molecular biology and translational science*. 2017;151:1-32.
8. Lopez-Tarruella S, Echavarria I, Jerez Y, Herrero B, Gamez S, Martin M. How we treat HR-positive, HER2-negative early breast cancer. *Future Oncol Lond Engl*. marzo de 2022;18(8):1003-22.
9. Tripathy D, Bardia A, Sellers WR. Ribociclib (LEE011): Mechanism of Action and Clinical Impact of This Selective Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor in Various Solid Tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 de julio de 2017;23(13):3251-62.
10. Research C for DE and. Ribociclib (Kisqali). FDA [Internet]. 5 de marzo de 2023 [citado 18 de abril de 2024]; Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/ribociclib-kisqali>

11. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2020 [citado 18 de abril de 2024]. FDA approves first cancer drug through new oncology review pilot that enables greater development efficiency. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cancer-drug-through-new-oncology-review-pilot-enables-greater-development>
12. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Registro Sanitario Productos Farmacéuticos de Ribociclib. [Internet]. [citado 21 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>
13. Ministerio de Salud del Perú (MINSA). Resolución Ministerial N.º 633-2023-MINSA. Documento Técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud [Internet]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/4387054-633-2023-minsa>
14. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol. abril de 2011;64(4):395-400.
15. Ciapponi, A. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. Evid actual pract ambul [Internet]. 2018; Disponible en: <https://www.evidencia.org.ar/index.php/Evidencia/article/view/6834>
16. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 18 de octubre de 2011;343:d5928.
17. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. abril de 2011;64(4):401-6.
18. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. J Clin Epidemiol. marzo de 2020;119:126-35.
19. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease (GBD). Global Health Data Exchange (GHDx). [Internet]. 2019 [citado 25 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.healthdata.org/data-visualization/gbd-results>
20. World Health Organization. The Global Health Observatory [Internet]. [citado 2 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys>
21. Ministerio de Salud Pública de Perú, Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Ministerio de Salud. Carga de enfermedad en el Perú. Estimación de los años de vida saludables perdidos, 2019 [Internet]. 2019. Disponible en:

- <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/CargaEnfermedad/CargaEnfermedad2019.pdf>
22. National Comprehensive Cancer Network. NCCN. [citado 21 de abril de 2024]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>
  23. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline | ESMO [Internet]. [citado 29 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline/er-positive-her2-negative-breast-cancer>
  24. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Documento Técnico Tratamiento multidisciplinario de cáncer de mama metastásico. 2021 [Internet]. [citado 21 de abril de 2024]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/guias-tecnicas/>
  25. Lu YS, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Cardoso F, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. Clin Cancer Res. 1 de marzo de 2022;28(5):851-9.
  26. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. julio de 2018;19(7):904-15.
  27. Harbeck N, Franke F, Villanueva-Vazquez R, Lu YS, Tripathy D, Chow L, et al. Health-related quality of life in premenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib plus endocrine therapy: results from a phase III randomized clinical trial (MONALEESA-7). Ther Adv Med Oncol. enero de 2020;12:175883592094306.
  28. Novartis Pharmaceuticals. A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of LEE011 or Placebo in Combination With Tamoxifen and Goserelin or a Non-steroidal Aromatase Inhibitor (NSAI) and Goserelin for the Treatment of Premenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2-negative, Advanced Breast Cancer [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 feb [citado 31 de diciembre de 2023]. Report No.: NCT02278120. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02278120>
  29. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. N Engl J Med. 25 de julio de 2019;381(4):307-16.
  30. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of LEE011 or Placebo in Combination With Tamoxifen and Goserelin or a Non-steroidal Aromatase Inhibitor (NSAI) and Goserelin for the Treatment of Premenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2-negative, Advanced Breast Cancer [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 feb [citado 31 de

diciembre de 2023]. Report No.: NCT02278120. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02278120>

31. Instituto Nacional de Salud. R.J. N° 243-2022-J-OPE/INS. Documento Técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de alto costo [Internet]. 2022. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/3930259/RJ%20N%C2%BA243-2022-Documento%20Tecnico%20Evalua.pdf.pdf?v=1670966916>
32. Jenei K, Aziz Z, Booth C, Cappello B, Ceppi F, de Vries EGE, et al. Cancer medicines on the WHO Model List of Essential Medicines: processes, challenges, and a way forward. *Lancet Glob Health*. diciembre de 2022;10(12):e1860-6.
33. Musoro JZ, Coens C, et al. EORTC Breast and Quality of Life Groups. Minimally Important Differences for Interpreting EORTC QLQ-C30 Scores in Patients With Advanced Breast Cancer. *JNCI Cancer Spectr*. 2019 Jun 4;3(3):pkz037. doi: 10.1093/jncics/pkz037.
34. Kawahara T, Taira N. et al. Minimal important differences of EORTC QLQ-C30 for metastatic breast cancer patients: Results from a randomized clinical trial. *Qual Life Res*. 2022 Jun;31(6):1829-1836. doi: 10.1007/s11136-021-03074-y.
35. Rosa DD, Magliano CADS, Simon SD, Amorim G, Reinert T, Landeiro L, et al. Cost-effectiveness of ribociclib for premenopausal or perimenopausal women with HR+/HER2- advanced breast cancer: a Brazilian public health care system perspective. *Ther Adv Med Oncol*. enero de 2022;14:175883592211008.
36. Relatório de recomendação CONITEC. Abemaciclib, palbociclib e succinato de ribociclib para o tratamento de pacientes adultas com câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2-. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210909\\_Relatorio\\_Abemaciclib\\_Palbociclib\\_Ribociclib\\_CA\\_Mama\\_CP\\_77\\_2021.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210909_Relatorio_Abemaciclib_Palbociclib_Ribociclib_CA_Mama_CP_77_2021.pdf).
37. Ministerio de salud, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Estimación del umbral costo - efectividad para las evaluaciones económicas en salud. Informe técnico. 2022 [Internet]. [citado 22 de abril de 2024]. Disponible en: <https://repositorio-digemid.minsa.gob.pe/items/13bb3f97-69ab-49f7-8ec0-396c0d5416fb>

**XIII ANEXOS**

**ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

**Anexo 1a. Estrategia de búsqueda para evaluación de los subrogados**

<b>Base de datos</b>		MEDLINE	
<b>Plataforma</b>		PubMed	
<b>Fecha de búsqueda</b>		20 de febrero de 2024	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Todos los tiempos hasta 20 de febrero de 2024	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	((("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasm*"[TIAB] OR "Neoplasm, Breast"[TIAB] OR "Breast Tumor*"[TIAB] OR "Tumor, Breast"[TIAB] OR "Tumors, Breast"[TIAB] OR "Neoplasms, Breast"[TIAB] OR "Breast Cancer*"[TIAB] OR "Cancer, Breast"[TIAB] OR "Mammary Cancer"[TIAB] OR "Cancer, Mammary"[TIAB] OR "Cancers, Mammary"[TIAB] OR "Mammary Cancers"[TIAB] OR "Malignant Neoplasm of Breast"[TIAB] OR "Breast Malignant Neoplasm*"[TIAB] OR "Malignant Tumor of Breast"[TIAB] OR "Breast Malignant Tumor*"[TIAB] OR "Cancer of Breast"[TIAB] OR "Cancer of the Breast"[TIAB] OR "Human Mammary Carcinomas"[TIAB] OR "Human Mammary Carcinoma"[TIAB] OR "Human Mammary Neoplasms"[TIAB] OR "Breast Carcinoma*"[TIAB] OR "Carcinoma, Breast"[TIAB] OR "Carcinomas, Breast"[TIAB]) AND (HER2[TIAB] OR her-2[TIAB] OR her2-positive[TIAB]) AND (Metastatic*[TIAB] OR Advanced*[TIAB] OR "Metastasis"[TIAB]))	13 392
Objetivo del estudio	2	(correlat*[TIAB] OR validation[TIAB] OR surrogate*[TIAB] OR endpoint[TIAB] OR "end point*"[TIAB] OR relation*[TIAB]) AND ("Overall Surviv*"[TIAB] OR "OS"[TIAB] OR "quality of life"[TIAB])	182 530
Desenlace	3	("Progression-Free Survival"[Mesh] OR "Progression Free Survival"[TIAB] OR PFS [TIAB] OR "Disease-Free Survival"[Mesh] OR "Disease-Free Survival"[TIAB] OR "DFS"[TIAB])	187 136
Final	3	#1 AND #2 AND #3	799

<b>Base de datos</b>		MEDLINE	
<b>Plataforma</b>		PubMed	
<b>Fecha de búsqueda</b>		20 de febrero de 2024	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Todos los tiempos hasta 20 de febrero de 2024	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	(("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasm*"[TIAB] OR "Neoplasm, Breast"[TIAB] OR "Breast Tumor*"[TIAB] OR "Tumor, Breast"[TIAB] OR "Tumors, Breast"[TIAB] OR "Neoplasms, Breast"[TIAB] OR "Breast Cancer*"[TIAB] OR "Cancer, Breast"[TIAB] OR "Mammary Cancer"[TIAB] OR "Cancer, Mammary"[TIAB] OR "Cancers, Mammary"[TIAB] OR "Mammary Cancers"[TIAB] OR "Malignant Neoplasm of Breast"[TIAB] OR "Breast Malignant Neoplasm*"[TIAB] OR "Malignant Tumor of Breast"[TIAB] OR "Breast Malignant Tumor*"[TIAB] OR "Cancer of Breast"[TIAB] OR "Cancer of the Breast"[TIAB] OR "Human Mammary Carcinomas"[TIAB] OR "Human Mammary Carcinoma"[TIAB] OR "Human Mammary Neoplasms"[TIAB] OR "Breast Carcinoma*"[TIAB] OR "Carcinoma, Breast"[TIAB] OR "Carcinomas, Breast"[TIAB]) AND (HER2[TIAB] OR her-2[TIAB] OR her2-positive[TIAB]) AND (Metastatic*[TIAB] OR Advanced*[TIAB] OR "Metastasis"[TIAB]))	13 392
Objetivo del estudio	2	(correlat*[TIAB] OR validation[TIAB] OR surrogate*[TIAB] OR endpoint[TIAB] OR "end point*"[TIAB] OR relation*[TIAB]) AND ("Overall Surviv*"[TIAB] OR "OS"[TIAB] OR "quality of life"[TIAB])	183 709
Desenlace	3	("objective response rate"[TIAB] OR ORR [TIAB])	22 474
Final	3	#1 AND #2 AND #3	180

**Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad**

<b>Base de datos</b>		MEDLINE	
<b>Plataforma</b>		PubMed	
<b>Fecha de búsqueda</b>		23 de febrero de 2024	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Todos los tiempos hasta el 23 de febrero de 2024	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasm*"[TIAB] OR "Neoplasm, Breast"[TIAB] OR "Breast Tumor*"[TIAB] OR "Tumor, Breast"[TIAB] OR "Tumors, Breast"[TIAB] OR "Neoplasms, Breast"[TIAB] OR "Breast Cancer*"[TIAB] OR "Cancer, Breast"[TIAB] OR "Mammary Cancer"[TIAB] OR "Cancer, Mammary"[TIAB] OR "Cancers, Mammary"[TIAB] OR "Mammary Cancers"[TIAB] OR "Malignant Neoplasm of Breast"[TIAB] OR "Breast Malignant Neoplasm*"[TIAB] OR "Malignant Tumor of Breast"[TIAB] OR "Breast Malignant Tumor*"[TIAB] OR "Cancer of Breast"[TIAB] OR "Cancer of the Breast"[TIAB] OR "Human Mammary Carcinomas"[TIAB] OR "Human Mammary Carcinoma"[TIAB] OR "Human Mammary Neoplasms"[TIAB] OR "Breast Carcinoma*"[TIAB] OR "Carcinoma, Breast"[TIAB] OR "Carcinomas, Breast"[TIAB]) AND ("Premenopause"[Mesh] OR "Premenopause"[TIAB] OR "Premenopausal"[TIAB] OR "Pre-Menopause"[TIAB] OR "Pre-menopausal Period"[TIAB] OR "Perimenopause"[Mesh] OR "Perimenopause"[TIAB] OR "Perimenopausal"[TIAB])	8565
Intervención	2	("ribociclib"[Supplementary Concept] OR "Ribociclib" OR "LEE011"[TIAB] OR "Kisqali"[TIAB])	811
Final	3	#1 AND #2	41

### Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

<b>Base de datos</b>		EMBASE	
<b>Plataforma</b>		EMBASE	
<b>Fecha de búsqueda</b>		23 de febrero de 2024	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Todos los tiempos hasta el 23 de febrero de 2024	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	('breast neoplasms'/exp OR 'breast neoplasm*':ti,ab OR 'neoplasm, breast':ti,ab OR 'breast tumor*':ti,ab OR 'tumor, breast':ti,ab OR 'tumors, breast':ti,ab OR 'neoplasms, breast':ti,ab OR 'breast cancer*':ti,ab OR 'cancer, breast':ti,ab OR 'mammary cancer':ti,ab OR 'cancer, mammary':ti,ab OR 'cancers, mammary':ti,ab OR 'mammary cancers':ti,ab OR 'malignant neoplasm of breast':ti,ab OR 'breast malignant neoplasm*':ti,ab OR 'malignant tumor of breast':ti,ab OR 'breast malignant tumor*':ti,ab OR 'cancer of breast':ti,ab OR 'cancer of the breast':ti,ab OR 'human mammary carcinomas':ti,ab OR 'human mammary carcinoma':ti,ab OR 'human mammary neoplasms':ti,ab OR 'breast carcinoma*':ti,ab OR 'carcinoma, breast':ti,ab OR 'carcinomas, breast':ti,ab) AND ('premenopause'/exp OR premenopause:ti,ab OR premenopausal:ti,ab OR 'pre menopause':ti,ab OR 'pre-menopausal period':ti,ab OR 'perimenopause'/exp OR perimenopause:ti,ab OR perimenopausal:ti,ab)	15178
Intervención	2	(ribociclib:tn OR Ribociclib OR LEE011:ti,ab OR Kisqali:ti,ab)	3192
Final	3	#1 AND #2	244

**Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad**

<b>Base de datos</b>		Scopus	
<b>Plataforma</b>		Scopus	
<b>Fecha de búsqueda</b>		23 de febrero de 2024	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Todos los tiempos hasta el 23 de febrero de 2024	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	(INDEXTERMS("Breast Neoplasms") OR TITLE-ABS("Breast Neoplasm*") OR TITLE-ABS("Neoplasm, Breast") OR TITLE-ABS("Breast Tumor*") OR TITLE-ABS("Tumor, Breast") OR TITLE-ABS("Tumors, Breast") OR TITLE-ABS("Neoplasms, Breast") OR TITLE-ABS("Breast Cancer*") OR TITLE-ABS("Cancer, Breast") OR TITLE-ABS("Mammary Cancer") OR TITLE-ABS("Cancer, Mammary") OR TITLE-ABS("Cancers, Mammary") OR TITLE-ABS("Mammary Cancers") OR TITLE-ABS("Malignant Neoplasm of Breast") OR TITLE-ABS("Breast Malignant Neoplasm*") OR TITLE-ABS("Malignant Tumor of Breast") OR TITLE-ABS("Breast Malignant Tumor*") OR TITLE-ABS("Cancer of Breast") OR TITLE-ABS("Cancer of the Breast") OR TITLE-ABS("Human Mammary Carcinomas") OR TITLE-ABS("Human Mammary Carcinoma") OR TITLE-ABS("Human Mammary Neoplasms") OR TITLE-ABS("Breast Carcinoma*") OR TITLE-ABS("Carcinoma, Breast") OR TITLE-ABS("Carcinomas, Breast")) AND (INDEXTERMS(Premenopause) OR TITLE-ABS(Premenopause) OR TITLE-ABS(Premenopausal) OR TITLE-ABS(Premenopausal) OR TITLE-ABS("Pre-menopausal Period") OR INDEXTERMS(Perimenopause) OR TITLE-ABS(Perimenopause) OR TITLE-ABS(Perimenopausal))	10756
Intervención	2	(CHEM(term) OR Ribociclib OR TITLE-ABS(LEE011) OR TITLE-ABS(Kisqali))	5626
Final	3	#1 AND #2	177

**Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad**

<b>Base de datos</b>		Cochrane Library	
<b>Plataforma</b>		Cochrane Library	
<b>Fecha de búsqueda</b>		23 de febrero de 2024	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Todos los tiempos hasta el 23 de febrero de 2024	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	#1 ("Breast Neoplasms"):ti,ab,kw #2 ("Breast Tumor"):ti,ab,kw #3 ("Neoplasms, Breast"):ti,ab,kw #4 ("Tumor, Breast"):ti,ab,kw #5 ("Breast Cancer"):ti,ab,kw #6 ("Cancer, Breast"):ti,ab,kw #7 ("Mammary Cancer"):ti,ab,kw #8 ("Cancer, Mammary"):ti,ab,kw #9 ("Cancers, Mammary"):ti,ab,kw #10 ("Mammary Cancers"):ti,ab,kw #11 ("Malignant Neoplasm of Breast"):ti,ab,kw  #12 ("Malignant Tumor of Breast"):ti,ab,kw #13 ("Cancer of Breast"):ti,ab,kw #14 ("Cancer of the Breast"):ti,ab,kw #15 ("Human Mammary Carcinomas"):ti,ab,kw  #16 ("Human Mammary Neoplasms"):ti,ab,kw  #17 ("Breast Carcinoma"):ti,ab,kw #18 ("Premenopause"):ti,ab,kw #19 ("Premenopausal"):ti,ab,kw #20 ("Pre-Menopause"):ti,ab,kw #21 ("Pre-menopausal Period"):ti,ab,kw #22 ("Perimenopause"):ti,ab,kw #23 ("Perimenopausal"):ti,ab,kw	5689
Intervención	2	#24 ("ribociclib"):ti,ab,kw #25 ("Kisqali"):ti,ab,kw #26 ("LEE011"):ti,ab,kw	263
Final	3	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17) AND (#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23) AND (#24 OR #25 OR #26)	100

**Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad**

<b>Base de datos</b>		LILACS	
<b>Plataforma</b>		Biblioteca Virtual en Salud ( <a href="https://pesquisa.bvsalud.org/portal/">https://pesquisa.bvsalud.org/portal/</a> )	
<b>Fecha de búsqueda</b>		23 de febrero de 2024	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Todos los tiempos hasta el 23 de febrero de 2024	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población e intervención	1	("Breast Neoplasms" OR "neoplasias de la mama") AND (ribociclib) AND (db:("LILACS"))	1

**Anexo 1c. Estrategias de búsqueda para identificar diferencias mínimas importantes**

<b>Base de datos</b>		MEDLINE	
<b>Plataforma</b>		PubMed	
<b>Fecha de búsqueda</b>		01 de marzo de 2024	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Desde inicio de los tiempos hasta el 01 de marzo de 2024	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasm*"[TIAB] OR "Neoplasm, Breast"[TIAB] OR "Breast Tumor*"[TIAB] OR "Tumor, Breast"[TIAB] OR "Tumors, Breast"[TIAB] OR "Neoplasms, Breast"[TIAB] OR "Breast Cancer*"[TIAB] OR "Cancer, Breast"[TIAB] OR "Mammary Cancer"[TIAB] OR "Cancer, Mammary"[TIAB] OR "Cancers, Mammary"[TIAB] OR "Mammary Cancers"[TIAB] OR "Malignant Neoplasm of Breast"[TIAB] OR "Breast Malignant Neoplasm*"[TIAB] OR "Malignant Tumor of Breast"[TIAB] OR "Breast Malignant Tumor*"[TIAB] OR "Cancer of Breast"[TIAB] OR "Cancer of the Breast"[TIAB] OR "Human Mammary Carcinomas"[TIAB] OR "Human Mammary Carcinoma"[TIAB] OR "Human Mammary Neoplasms"[TIAB] OR "Breast Carcinoma*"[TIAB] OR "Carcinoma, Breast"[TIAB] OR "Carcinomas, Breast"[TIAB])	469 570
Diferencia mínima importante	2	"Minimal Clinically Important Difference"[MeSH Terms] OR "minimally important difference*"[Text Word] OR "minimal important difference*"[Text Word] OR "minimal clinically important difference*"[Text Word] OR "minimally clinically important difference*"[Text Word] OR "minimal clinically significant difference*"[Text Word] OR "minimal clinically important improvement"[Text Word] OR "clinically important difference*"[Text Word]	8185
Final	3	#1 AND #2	95



Toma de decisiones	4	((("Decision Making"[MeSH Terms] OR ("Decision Making"[Title:~1] OR "decision mak*"[Title/Abstract] OR "decisions mak*"[Title/Abstract])) AND ("patient*"[Title/Abstract] OR "user*"[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract])) OR (("discrete choice*"[Title/Abstract] OR "decision board*"[Title/Abstract] OR "decision analy*"[Title/Abstract] OR "decision-support"[Title/Abstract] OR "decision tool*"[Title/Abstract] OR "decision aid*"[Title/Abstract] OR "discrete choice*"[Title/Abstract] OR "decision*"[Title/Abstract]) AND ("patient*"[Title/Abstract] OR "user*"[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract])) OR ("Avoidance Learning"[MeSH Major Topic] AND ("patient*"[Title/Abstract] OR "user*"[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract]))	327074
Valores, medidas de utilidad	5	"Decision Support Techniques"[MeSH Terms] OR ("health"[Title] AND "utilit*"[Title]) OR "gamble*"[Title/Abstract] OR "prospect theory"[Title/Abstract] OR "preference score"[Title/Abstract] OR "preference elicitation"[Title/Abstract] OR "health utilit*"[Title/Abstract] OR "utility value*"[Title/Abstract] OR "utility score*"[Title/Abstract] OR "utility estimate*"[Title/Abstract] OR "health state"[Title/Abstract] OR "feeling thermometer*"[Title/Abstract] OR "best worst scaling"[Title/Abstract] OR "time trade off"[Title/Abstract] OR "TTO"[Title/Abstract] OR "probability trade off"[Title/Abstract] OR "Choice Behavior"[MeSH Major Topic] OR "preference based"[Title/Abstract] OR "preference score*"[Title/Abstract] OR "multiattribute"[Title/Abstract] OR "multi attribute"[Title/Abstract] OR "euroqol 5d"[Title/Abstract] OR "EuroQoL5D"[Title/Abstract] OR "EQ5D"[Title/Abstract] OR "EQ 5D"[Title/Abstract] OR "SF6D"[Title/Abstract] OR "SF 6D"[Title/Abstract] OR "HUI"[Title/Abstract] OR "15D"[Title/Abstract] OR "SF36"[Title/Abstract] OR "SF 36"[Title/Abstract] OR "SF12"[Title/Abstract] OR "SF 12"[Title/Abstract] OR "HRQoL"[Title/Abstract] OR "QoL"[Title/Abstract] OR "Quality of Life"[Title/Abstract] OR "Quality of Life"[MeSH Major Topic]	555393
	6	#3 OR #4 OR #5	2735006
Final	7	(#1 AND #2) AND #6	17

### Anexo 1e. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

<b>Base de datos</b>		MEDLINE	
<b>Plataforma</b>		PubMed	
<b>Fecha de búsqueda</b>		20 de marzo de 2024	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Desde el inicio de los tiempos – 20 de marzo de 2024	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasm*"[TIAB] OR "Neoplasm, Breast"[TIAB] OR "Breast Tumor*"[TIAB] OR "Tumor, Breast"[TIAB] OR "Tumors, Breast"[TIAB] OR "Neoplasms, Breast"[TIAB] OR "Breast Cancer*"[TIAB] OR "Cancer, Breast"[TIAB] OR "Mammary Cancer"[TIAB] OR "Cancer, Mammary"[TIAB] OR "Cancers, Mammary"[TIAB] OR "Mammary Cancers"[TIAB] OR "Malignant Neoplasm of Breast"[TIAB] OR "Breast Malignant Neoplasm*"[TIAB] OR "Malignant Tumor of Breast"[TIAB] OR "Breast Malignant Tumor*"[TIAB] OR "Cancer of Breast"[TIAB] OR "Cancer of the Breast"[TIAB] OR "Human Mammary Carcinomas"[TIAB] OR "Human Mammary Carcinoma"[TIAB] OR "Human Mammary Neoplasms"[TIAB] OR "Breast Carcinoma*"[TIAB] OR "Carcinoma, Breast"[TIAB] OR "Carcinomas, Breast"[TIAB]) AND ("Premenopause"[Mesh] OR "Premenopause"[TIAB] OR "Premenopausal"[TIAB] OR "Pre-Menopause"[TIAB] OR "Pre-menopausal Period"[TIAB] OR "Perimenopause"[Mesh] OR "Perimenopause"[TIAB] OR "Perimenopausal"[TIAB])	
Intervención	2	("ribociclib"[Supplementary Concept] OR "Ribociclib" OR "LEE011"[TIAB] OR "Kisqali"[TIAB])	
Tipo de estudio: costo-efectividad	3	Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost- utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmacoeconomic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmacoeconomic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost- effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab]))	
Final	4	#1 AND #2 AND #3	7

**Búsqueda para identificar evidencia sobre costo-efectividad – agencias locales y regionales**

Repositorio	Link	Término de búsqueda (considerando términos indexados)	Incluido en la presente ETS*
International HTA database	<a href="https://database.inahta.org/">https://database.inahta.org/</a>	Búsqueda avanzada: (Ribociclib) AND (Breast Neoplasms)	0
BRISA (Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas)	<a href="https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/">https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/</a>	Búsqueda avanzada: (ribociclib) AND (neoplasias de la mama)	0
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	<a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>	(Ribociclib) AND (Breast Neoplasms)	0
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	<a href="https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=buscaTipos&amp;tipold=1">https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=buscaTipos&amp;tipold=1</a>	Ribociclib OR Neoplasias de la mama	0
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	<a href="http://www.iets.org.co/documentos-tecnicos/">http://www.iets.org.co/documentos-tecnicos/</a>	Búsqueda manual: • Ribociclib • Neoplasias de la mama	0
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canada	<a href="https://www.cadth.ca/">https://www.cadth.ca/</a>	(ribociclib) AND (neoplasias de la mama)	0
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	<a href="https://www.iecs.org.ar/home-ets/">https://www.iecs.org.ar/home-ets/</a>	Búsqueda manual: • Ribociclib • Neoplasias de la mama	0
Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), Argentina	<a href="https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/informes-completos-de-ets">https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/informes-completos-de-ets</a>	Búsqueda manual: • Ribociclib • Neoplasias de la mama	0
Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud - CONITEC	<a href="https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec">https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec</a>	Búsqueda manual: • Ribociclib • Neoplasias da Mama	1
Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la División de Planificación Sanitaria (DIPLAS), Ministerio de Salud de Chile	<a href="https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/">https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/</a>	Búsqueda manual: • Ribociclib • Neoplasias de la mama	0
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	<a href="http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_dictamenes.html">http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_dictamenes.html</a>	Búsqueda manual: • Ribociclib • Neoplasias de la mama	0
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	<a href="http://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/browse?type=title">http://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/browse?type=title</a>	Búsqueda manual: • Ribociclib • Neoplasias de la mama	0

\*No se identificó ninguna evaluación económica o evaluación de tecnología sanitaria que hayan realizado una evaluación económica en su desarrollo que respondiera a la pregunta PICO de interés.

### Anexo 1f. Estrategias de búsqueda para evidencia sobre el impacto en la equidad en salud

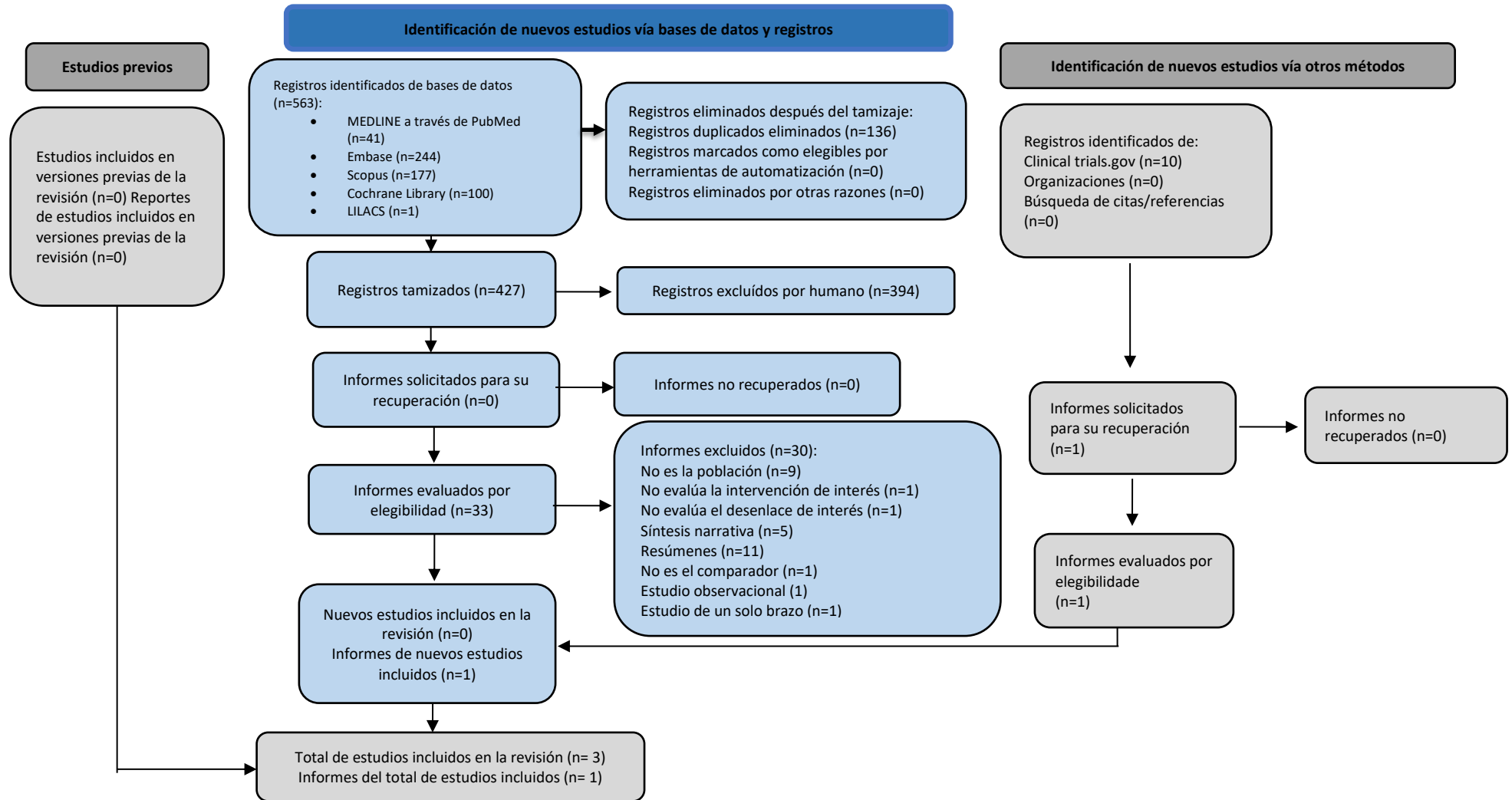
<b>Base de datos</b>		MEDLINE	
<b>Plataforma</b>		PubMed	
<b>Fecha de búsqueda</b>		20 de marzo de 2024	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Desde todos los tiempos hasta el 20 de marzo de 2024	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de busqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasm*" [TIAB] OR "Neoplasm, Breast" [TIAB] OR "Breast Tumor*" [TIAB] OR "Tumor, Breast" [TIAB] OR "Tumors, Breast" [TIAB] OR "Neoplasms, Breast" [TIAB] OR "Breast Cancer*" [TIAB] OR "Cancer, Breast" [TIAB] OR "Mammary Cancer" [TIAB] OR "Cancer, Mammary" [TIAB] OR "Cancers, Mammary" [TIAB] OR "Mammary Cancers" [TIAB] OR "Malignant Neoplasm of Breast" [TIAB] OR "Breast Malignant Neoplasm*" [TIAB] OR "Malignant Tumor of Breast" [TIAB] OR "Breast Malignant Tumor*" [TIAB] OR "Cancer of Breast" [TIAB] OR "Cancer of the Breast" [TIAB] OR "Human Mammary Carcinomas" [TIAB] OR "Human Mammary Carcinoma" [TIAB] OR "Human Mammary Neoplasms" [TIAB] OR "Breast Carcinoma*" [TIAB] OR "Carcinoma, Breast" [TIAB] OR "Carcinomas, Breast" [TIAB]) AND ("Premenopause" [Mesh] OR "Premenopause" [TIAB] OR "Premenopausal" [TIAB] OR "Pre-Menopause" [TIAB] OR "Pre-menopausal Period" [TIAB] OR "Perimenopause" [Mesh] OR "Perimenopause" [TIAB] OR "Perimenopausal" [TIAB])	
Intervención	2	("ribociclib" [Supplementary Concept] OR "Ribociclib" OR "LEE011" [TIAB] OR "Kisqali" [TIAB])	
Equidad (PROGRES)	3	(((((("Residence Characteristics" [Mesh:NoExp] OR ("Environment design" [Mesh:NoExp]) OR ("Marital status" [Mesh])) OR (neighborhood* [tiab] OR neighbour* [tiab])) OR ("residential environment*" [tiab]) OR (rural* [tiab]) OR (innercity [tiab]) OR ("housing instability" [tiab]) OR ("housing insecurity" [tiab]) OR ("housing strain" [tiab]) OR ("housing security" [tiab]) OR ("mortgage problem" [tiab:~3] OR "mortgage problems" [tiab:~3]) OR (foreclosure [tiab]) OR (eviction* [tiab]) OR ("housing loss" [tiab]) OR ("home ownership" [tiab]) OR ((repossess* [tiab] AND hous* [tiab])) OR ((repossess* [tiab] AND propert* [tiab])) OR ("mortgage delinquency" [tiab]) OR ((("mortgage debt*" [tiab]) AND ("mortgage debt*" [tiab])) OR (overcrowding [tiab]) OR ("living outside" [tiab:~1] OR "living inside" [tiab:~1] OR "living near" [tiab:~1] OR "living adjacent" [tiab:~1])) OR ("household size" [tiab:~2]) OR ((("marital status" [tiab] OR "marriage status" [tiab])) OR ((widow* [tiab] OR cohabit* [tiab] OR divorce* [tiab] OR "single parent*" [tiab] OR "live alone" [tiab])))) OR (((("Cultural	

	<p>Deprivation"[Mesh:NoExp]) OR          ("Acculturation"[Mesh:NoExp]) OR          ("Culture"[Mesh:NoExp]) OR ("Cross-Cultural          Comparison"[Mesh:NoExp]) OR ("Cultural          Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Cultural          Diversity"[Mesh:NoExp]) OR ("Language"[Mesh:NoExp])          OR ("Transients and Migrants"[Mesh:NoExp]) OR          ("Emigrants and Immigrants"[Mesh]) OR ("Minority          groups"[Mesh:NoExp]) OR ("Minority          health"[Mesh:NoExp]) OR ("Prejudice"[Mesh:NoExp]) OR          ("Racism"[Mesh:NoExp]) OR          ("Xenophobia"[Mesh:NoExp]) OR ("Social          Discrimination"[Mesh:NoExp]) OR ("Race          Relations"[Mesh]) OR ("Ethnicity"[Mesh]) OR ("Racial          Groups"[Mesh]) OR ("Refugees"[Mesh:NoExp]) OR          (minorit*[tiab]) OR ("migration background"[tiab]) OR          (racial[tiab]) OR (racism[tiab]) OR (ethnology[tiab]) OR          (race[tiab]) OR (ethnic*[tiab]) OR (non- English[tiab] OR          "non english"[tiab]) OR ("language other than"[tiab]) OR          (latino*[tiab]) OR (latina*[tiab]) OR (hispanic*[tiab]) OR          (whites[tiab]) OR (caucasian*[tiab]) OR (non-white[tiab]          OR "non white"[tiab]) OR (aboriginal[tiab]) OR ("first          nation*" [tiab]) OR (indigenous[tiab]) OR ("english as a          second language"[tiab]) OR ("foreign language"[tiab]) OR          ("South American People"[Mesh]) OR ("Caribbean          People"[Mesh]) OR ("Central American People"[Mesh]))          OR (((("Occupations"[Mesh:NoExp]) OR          ("Unemployment"[Mesh:NoExp]) OR (occupations[tiab])          OR (unemployment[tiab])) OR (((((((("Gender          Identity"[Mesh]) OR ("Women's Health"[Mesh:NoExp]) OR          ("gender differences"[tiab]) OR ("sex disparit*" [tiab] OR          "sex difference*" [tiab])) OR ("gender identity"[tiab]) OR          ("sex role"[tiab]) OR ("woman role*" [tiab] OR "women          role*" [tiab]) OR ("man role*" [tiab] OR "men role*" [tiab])          OR ("gender role*" [tiab]) OR (servicewomen[tiab]) OR          ("Sex factors"[Mesh:NoExp])) OR (((((((("Educational          status"[Mesh]) OR ("Education"[Mesh:NoExp]) OR          (Schooling[tiab]) OR ("educational status"[tiab]) OR          ("education level"[tiab:~2] OR "educational level"[tiab:~2]          OR "education levels"[tiab:~2] OR "educational          levels"[tiab:~2])) OR ("higher educated"[tiab:~0] OR "better          educated"[tiab:~0] OR "worse educated"[tiab:~0] OR "less          educated"[tiab:~0])) OR ("higher level of education          "[tiab:~0] OR "better level of education"[tiab:~0] OR "worse          level of education"[tiab:~0] OR "less level of          education"[tiab:~0])) OR ("Religion"[Mesh:NoExp]) OR          (religi*[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((("Social          determinants of Health"[Mesh:NoExp]) OR ("Psychosocial          Deprivation"[Mesh:NoExp]) OR ("Sociological          Factors"[Mesh:NoExp]) OR ("Working          Poor"[Mesh:NoExp]) OR ("Hierarchy,          Social"[Mesh:NoExp]) OR (disparit*[tiab]) OR          (inequalit*[tiab]) OR (inequit*[tiab]) OR (equity[tiab]) OR          (deprivation[tiab]) OR (gini[tiab]) OR ("concentration          index"[tiab]) OR ("Socioeconomic Factors"[Mesh:NoExp])          OR ("Social Welfare"[Mesh:NoExp]) OR ("Social          Class"[Mesh]) OR ("Poverty"[Mesh]) OR          ("Income"[Mesh:NoExp]) OR ("Social class*" [tiab]) OR          ("social determinants"[tiab]) OR ("social status"[tiab]) OR          ("social position"[tiab]) OR ("social background"[tiab]) OR</p>	
--	--	--

		<p>("social circumstance"[tiab]) OR (socio-economic[tiab]) OR (socioeconomic[tiab]) OR (sociodemographic[tiab]) OR (socio- demographic[tiab]) OR (SES[tiab]) OR (disadvantaged[tiab]) OR (impoverished[tiab]) OR (poverty[tiab]) OR ("economic level"[tiab]) OR ("assets index"[tiab]) OR (income*[tiab]) OR (((((((((((((((((((((((("Social Stigma"[Mesh:NoExp] OR ("social capital"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Control, Informal"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Support"[Mesh]) OR ("Social Environment"[Mesh]) OR ("Trust"[Mesh:NoExp]) OR ("Social conditions"[Mesh:NoExp]) OR ("Social isolation"[Mesh:NoExp]) OR ("Social marginalization"[Mesh:NoExp]) OR ("Anomie"[Mesh:NoExp]) OR ("social participation"[Mesh:NoExp]) OR ("social exclusion"[tiab]) OR ("social capital"[tiab:~0] OR "social cohesion"[tiab:~0] OR "social cohesiveness"[tiab:~0] OR "social cohesive"[tiab:~0] OR "social organization"[tiab:~0] OR "social organism"[tiab:~0] OR "social organizational"[tiab:~0] OR "social organized"[tiab:~0] OR "social organisation"[tiab:~0] OR "social organisational"[tiab:~0] OR "social organised"[tiab:~0])))) OR ("community cohesion"[tiab:~3] OR "community cohesiveness"[tiab:~3] OR "community cohesive"[tiab:~3] OR "community participation"[tiab:~3] OR "community participative"[tiab:~3] OR "community participant"[tiab:~3] OR "community participants"[tiab:~3] OR "community participate"[tiab:~3] OR "community participatory"[tiab:~3])) OR ((("neighborhood cohesion"[tiab:~0] OR "neighborhood cohesiveness"[tiab:~0]) OR ("neighborhood cohesive"[tiab:~0])) OR ("social relationships"[tiab]) OR ("social network*[tiab]) OR ("collective efficacy"[tiab]) OR ("civil society"[tiab]) OR ("informal social control"[tiab]) OR ("neighborhood disorder"[tiab] OR "neighbourhood disorder"[tiab]) OR ("social disorganization"[tiab] OR "social disorganisation"[tiab]) OR (anomie[tiab]) OR ("social support"[tiab]) OR ("social participation"[tiab]) OR (trust[tiab]) OR ("emotional support"[tiab]) OR ("psychosocial support"[tiab]) OR ("community capital"[tiab]) OR ("social influence"[tiab]) OR ((social context*[tiab] OR social-context*[tiab]))) OR (((((((("Health Status Disparities"[Mesh:NoExp] OR ("Health Services Accessibility"[Mesh:NoExp]) OR ("Health Equity"[Mesh:NoExp]) OR ("healthcare disparit*[tiab] OR "health-care disparit*[tiab]) OR ("health status disparit*[tiab]) OR ("health disparit*[tiab]) OR ("health inequalit*[tiab]) OR ("health inequit*[tiab]) OR ("medically underserved"[tiab]))))</p>	
<p>Locación: Latinoamérica y El Caribe</p>	<p>4</p>	<p>("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH</p>	

		Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields] OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields]	
Final	5	#1 AND #2 AND #3	3
Filtro según locación	6	#4 AND #5	1

## ANEXO 2. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA PARA EFICACIA Y SEGURIDAD



### ANEXO 3. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Di Lauro V, Barchiesi G, Martorana F, Zucchini G, Muratore M, Fontanella C, Arpino G, Del Mastro L, Giuliano M, Puglisi F, De Laurentiis M. Health-related quality of life in breast cancer patients treated with CDK4/6 inhibitors: a systematic review. ESMO Open. 2022 Dec;7(6):100629. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100629.	Esta revisión sistemática incluye el estudio que fue considerado como cuerpo de evidencia para esta evaluación. No se incluye otro estudio adicional en la población de interés.
2	Rascon K, Flajc G, De Angelis C, Liu X, Trivedi MV, Ekinci E. Ribociclib in HR+/HER2(-) Advanced or Metastatic Breast Cancer Patients. Ann Pharmacother. 2019 May;53(5):501-509. doi: 10.1177/1060028018817904.	Es una revisión de la literatura por lo que no realiza un metaanálisis y tiene como fuente de búsqueda 1 sola base de datos.
3	De Laurentiis M, Caputo R, Mazza M, Mansutti M, Masetti R, Ballatore Z, Torrisi R, Michelotti A, Zambelli A, Ferro A, Generali D, Vici P, Coltelli L, Fabi A, Marchetti P, Ballestrero A, Spazzapan S, Frassoldati A, Sarobba MG, Grasso D, Zamagni C. Safety and Efficacy of Ribociclib in Combination with Letrozole in Patients with HR+, HER2(-) Advanced Breast Cancer: Results from the Italian Subpopulation of Phase 3b CompLEEment-1 Study. Target Oncol. 2022 Nov;17(6):615-625. doi: 10.1007/s11523-022-00913-x.	El estudio CompLEEment-1 es un estudio de un solo brazo de tratamiento. Además, esta publicación realizó un análisis solo para la población italiana e incluyó a varones.
4	Salvador Bofill J, Moreno Anton F, Rodriguez Sanchez CA, Galve Calvo E, Hernando Melia C, Ciruelos Gil EM, Vidal M, Jiménez-Rodríguez B, De la Cruz Merino L, Martínez Jañez N, Villanueva Vazquez R, de Toro Salas R, Anton Torres A, Alvarez Lopez IM, Gavila Gregori J, Quiroga Garcia V, Vicente Rubio E, De la Habar-Rodríguez J, Gonzalez-Santiago S, Diaz Fernandez N, Barnadas Molins A, Cantos Sanchez de Iburguen B, Delgado Mingorance JI, Bellet Ezquerria M, de Casa S, Gimeno A, Martin M. Safety and efficacy of ribociclib plus letrozole in patients with HR+, HER2(-) advanced breast cancer: Results from the Spanish sub-population of the phase 3b CompLEEment-1 trial. Breast. 2022 Dec;66:77-84. doi: 10.1016/j.breast.2022.09.006.	El estudio fue realizado solo para la población española e incluyó a pacientes que tenían crisis visceral. Además, el estudio es de un solo brazo de tratamiento.
5	Tripathy D, Curteis T, Hurvitz S, Yardley D, Franke F, Babu KG, Wheatley-Price P, Im YH, Pencheva R, Eddowes LA, Dionne PA, Chandiwana D, Pathak P, Lanoue B, Harbeck N. Correlation between work productivity loss and EORTC QLQ-C30 and -BR23 domains from the MONALEESA-7 trial of premenopausal women with HR+/HER2(-) advanced breast cancer. Ther Adv Med Oncol. 2022 Feb 28;14:17588359221081203. doi: 10.1177/17588359221081203.	No evalúa un desenlace de interés priorizado para la evaluación de esta tecnología.
6	Patterson-Lomba O, Dalal AA, Ayyagari R, Liu O, Dervishi E, Platt E, Chandiwana D, O'Shaughnessy JA. Systematic literature review of clinical trials of endocrine therapies for premenopausal women with metastatic HR+ HER2(-) breast cancer. Breast J. 2019 Sep;25(5):880-888. doi: 10.1111/tbj.13345.	Esta revisión sistemática incluyó el estudio que seleccionamos como cuerpo de evaluación para la evaluación de esta tecnología (MONALEESA-7).
7	Fasching PA, Decker T, Hartkopf A, Nusch A, Heinrich BJ, Kurbacher C, et al. Efficacy, safety, and prognosis	Este estudio tiene como población a varones y mujeres en cualquier estado menopáusico.

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
	prediction in patients treated with ribociclib in combination with letrozole: Final results of phase 3b RIBECCA study in hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative, locally advanced or metastatic breast cancer. Eur J Cancer [Internet]. 2024;198	
8	DeLaurentiis M, Neven P, Maria Jerusalem GH, Bachelot TD, Jacot W, Dent SF, et al. Ribociclib (RIBO) + letrozole (LET) in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2(-)) advanced breast cancer (ABC) with no prior endocrine therapy (ET) for ABC: Preliminary results from the phase 3b ComPLEEment-1 trial. J Clin Oncol [Internet]. 2018;36(15).	Resultados preliminares de un estudio de un solo brazo de tratamiento. La población del estudio incluye a varones y pacientes con cáncer de mama avanzando (no solo metastásico).
9	Li J, Huo X, Zhao F, Ren D, Ahmad R, Yuan X, Du F, Zhao J. Association of Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6 Inhibitors With Survival in Patients With Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2020 Oct 1;3(10):e2020312. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.20312.	Esta revisión sistemática incluyó el estudio que seleccionamos como cuerpo de evaluación para la evaluación de esta tecnología (MONALEESA-7).
10	Harbeck N, Villanueva R, Franke F, Babu G, Wheatley-Price P, Im YH, et al. Ribociclib (RIB) + tamoxifen (TAM) or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) in premenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), HER2(-)negative (HER2(-)) advanced breast cancer (ABC): MONALEESA-7 patient-reported outcomes (PROs). Ann Oncol. 2018;29((Harbeck N.) Breast Center, Ludwig Maximilians University-Grosshadern, Munich, Germany):viii91.	Es un resumen de una conferencia.
11	Bardia A, Campos-Gomez S, Hurvitz SA, Lu YS, Im SA, Franke F, et al. Tamoxifen (TAM) or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) with ribociclib (RIB) in premenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), HER2(-)negative (HER2(-)) advanced breast cancer (ABC): MONALEESA-7 subgroup analysis. Annals of Oncology. 2018 Oct;29:viii106-7.	Es un resumen de una conferencia.
12	Hoskins KF, Richards P, Wisinski K. Abstract 1615: First-line CDK4/6 inhibitor treatment for HR+, HER2(-)negative metastatic breast cancer (MBC). Cancer Research. 2018 Jul 1;78(13_Supplement):1615-1615.	Es un resumen de una conferencia.
13	Im SA, Sohn J, Tripathy D, Chow L, Lee KS, Jung KH, et al. Ribociclib (RIB) + non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) + goserelin in premenopausal Asian women with hormone-receptor-positive (HR+), HER2(-)negative (HER2(-)) advanced breast cancer (ABC): Results from the randomized phase III MONALEESA-7 study. Annals of Oncology. 2018 Nov;29:ix13.	Es un análisis de subgrupo considerando solo a la población asiática.
14	Azim HA, El Saghir NS, Yap YS, Eralp Y, Im SA, Sandhu MS, et al. 402P First-line ribociclib (RIB) + endocrine therapy (ET) vs combination chemotherapy (combo CT) in aggressive HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): A subgroup analysis of patients (pts) with or without visceral crisis from the phase II RIGHT choice study. Annals of Oncology. 2023 Oct;34:S350-1.	Es un análisis de subgrupo y no es la población de estudio ya que considera a pacientes con crisis visceral. No es la comparación ya que considera a la quimioterapia.

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
15	Yin Y, Liang Y, Sun C, Yang F, Li C, Yu J, et al. CO164 Ribociclib Versus CDK4/6 Inhibitors and Endocrine Therapies (ET) for First Line (1L), Metastatic or Advanced HR+ HER2(-) Pre- and Post-Menopausal Breast Cancer in Asia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Value in Health. 2023 Jun;26(6):S45.	Es un resumen de una conferencia.
16	Villa F, Corbetta C, Crippa A, Pelizzoni D, Vittimberga I, Sansi C, et al. Breast cancer management with CDK4/6 inhibitors as first line treatment: a single institution retrospective review. European Journal of Cancer. 2022 Nov;175:S69–70.	Es un estudio observacional.
17	Efficacy and safety of ribociclib (RIB) in combination with letrozole (LET) in patients with estrogen receptor–positive advanced breast cancer (ABC): Secondary and exploratory results of phase 3b RIBECCA study - Record details - Embase [Internet]. [cited 2024 Apr 16].	No es la población ya que incluye a pacientes con cualquier estado menopáusico.
18	Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Abstract PD2-04: Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib. Cancer Research. 2021 Feb 15;81(4_Supplement):PD2-04-PD2-04.	Es el resumen de una conferencia. Estos datos se incluyeron como cuerpo de evidencia para la evaluación de esta tecnología ya que son los resultados del estudio de Lu et al. 2022.
19	De Laurentiis M, Borstnar S, Campone M, Warner E, Bofill JS, Jacot W, et al. Full population results from the core phase of CompLEEment-1, a phase 3b study of ribociclib plus letrozole as first-line therapy for advanced breast cancer in an expanded population. Breast Cancer Res Treat. 2021 Oct;189(3):689–99.	El estudio es de un solo brazo de tratamiento. No es la población de interés ya que se incluye también a varones.
20	Chatterjee S, Yusof MM, Dejthevaporn T, Chung WP, Galvez CG, Sunpaweravong P, et al. 48MO Ribociclib (RIB) + letrozole (LET) in Asian patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2–negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Subgroup analysis of the phase IIIb CompLEEment-1 trial. Annals of Oncology. 2020 Nov;31:S1260–1.	Es un resumen de una conferencia.
21	Lu YS, Sohn J, Lee KS, Jung KH, Babu GK, Liu MC, et al. 47MO Efficacy and quality of life (QOL) in premenopausal Asian patients (pts) with hormone receptor–positive (HR+), HER2(-)negative (HER2(-)) advanced breast cancer (ABC) treated in the MONALEESA (ML)-7 study. Annals of Oncology. 2020 Nov;31:S1260.	Es un resumen de una conferencia.
22	Xie N, Qin T, Ren W, Yao H, Yu Y, Hong H. Efficacy and Safety of Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6 Inhibitors in HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. CMAR. 2020 Jun;Volume 12:4241–50.	Es una revisión de la literatura, no realiza metaanálisis.
23	Im SA, Yap YS, Sohn J, Lee KS, Jung KH, Tseng LM, et al. Pooled analysis of efficacy and safety in Asian patients (pts) in the MONALEESA-2, MONALEESA-3, and MONALEESA-7 trials of ribociclib (RIB) plus endocrine therapy (ET). Annals of Oncology. 2019 Nov;30:ix15.	Es un análisis solo de pacientes asiáticos e incluye a pacientes con cualquier estadio menopáusico. El estudio de MONALEESA-7 ya ha sido incluido para la evaluación de esta tecnología.

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
24	Interim results from CompLEEment-1 (A phase IIIb study of ribociclib and letrozole as first-line therapy for advanced breast cancer in an expanded population): Spanish cohort results - Record details - Embase [Internet]. [cited 2024 Apr 16].	Es un estudio que incluye solo pacientes españoles con cualquier estado menopáusico.
25	Hurvitz SA, Im SA, Lu YS, Colleoni M, Franke FA, Bardia A, et al. Phase III MONALEESA-7 trial of premenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy ± ribociclib: Overall survival (OS) results. JCO. 2019 Jun 20;37(18_suppl):LBA1008–LBA1008.	Es el resumen de una conferencia.
26	Masuda N, Noguchi S, Ishikawa T, Aruga T, Kim SJ, Toyama T, et al. Ribociclib (RIB) + endocrine therapy (ET) in Japanese women with hormone receptor-positive (HR+), HER2(-)negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). Annals of Oncology. 2018 Nov;29:ix14–5.	Es el resumen de una conferencia. La población solo incluye a mujeres japonesas.
27	Abdel-Razeq H, Cottu PH, Ring A, De Laurentiis M, Lu J, Azim HA, et al. Ribociclib (RIBO) + letrozole (LET) in premenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2–negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) with no prior endocrine therapy (ET) for ABC: Preliminary subgroup results from the phase IIIb CompLEEment-1 trial. Annals of Oncology. 2018 Oct;29:viii105–6.	Es el resumen de una conferencia. La población solo incluye a varones.
28	Hurvitz SA, Wheatley-Price P, Tripathy D, Lu YS, Chow L, Bachelot TD, et al. Ribociclib (RIB) + tamoxifen (TAM) or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2(-)negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) who received prior chemotherapy (CT): MONALEESA-7 subgroup analysis. JCO. 2018 May 20;36(15_suppl):1047–1047.	Es el resumen de una conferencia.
29	Schettini F, Giuliano M, Giudici F, Conte B, De Placido P, Venturini S, et al. Endocrine-based treatments in clinically-relevant subgroups of hormone receptor-positive/her2-negative metastatic breast cancer: Systematic review and meta-analysis. Cancers. 2021;13(6):1–21.	Es un análisis por subgrupo. No es la intervención. No responde a nuestra pregunta PICO.
30	Schettini F, Giudici F, Giuliano M, Cristofanilli M, Arpino G, Del Mastro L, et al. Overall Survival of CDK4/6-Inhibitor-Based Treatments in Clinically Relevant Subgroups of Metastatic Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of the National Cancer Institute. 2020;112(11):1089–97.	Es un análisis por subgrupo. No es el comparador. No responde a nuestra pregunta PICO.

## ANEXO 4. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y DEL RIESGO DE SESGO

### Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la herramienta RoB 1.0 de Cochrane

#### Desenlace crítico: sobrevida global (mediana de seguimiento de 53.5 meses)

Estudio	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado Incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
<b>Lu et al. (2022)</b>	Bajo	Alto	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
	Justificación breve:  El estudio refiere que se generó una secuencia aleatoria por medio de una tecnología de respuesta interactiva.	Justificación breve:  El estudio refiere que la asignación aleatoria de los medicamentos se realizó de forma independiente por medio de la tecnología de respuesta interactiva y ni los pacientes ni los investigadores conocían la asignación. Sin embargo, para este último análisis realizado ya se había desenmascarado a los investigadores/evaluadores y conocían la asignación (18 de julio de 2019).	Justificación breve:  El estudio refiere que se realizó un enmascaramiento de la asignación ya que el fármaco con el placebo tenía similar apariencia y etiquetado. Todos los pacientes y el personal que administró el tratamiento estaban cegados a la asignación del tratamiento. Sin embargo, para este último análisis realizado ya se había retirado el cegamiento de los investigadores y evaluadores de los desenlaces (18 de julio de 2019).	Justificación breve:  El estudio refiere que se realizó un enmascaramiento de la asignación ya que el fármaco con el placebo tenía similar apariencia y etiquetado. Los evaluadores de los resultados estaban cegados a la asignación del tratamiento. Sin embargo, para este último análisis realizado ya se había retirado el cegamiento de los investigadores y evaluadores de los desenlaces (18 de julio de 2019).	Justificación breve:  Pérdidas al seguimiento fueron menores al 10% en cada grupo. El análisis se realizó por intención a tratar.	Justificación breve:  No se identificó reporte selectivo de los datos.	Justificación breve:  Estudio financiado por la empresa fabricante Novartis.

**Desenlace crítico: Eventos adversos serios (mediana de seguimiento mayor a 53.5 meses)**

Estudio	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado Incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
<b>Clinicaltrials.gov (12 de marzo de 2024)</b>	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
	Justificación breve: El estudio refiere que se generó una secuencia aleatoria por medio de una tecnología de respuesta interactiva.	Justificación breve: El estudio refiere que la asignación aleatoria de los medicamentos se realizó de forma independiente por medio de la tecnología de respuesta interactiva y ni los pacientes ni los investigadores conocían la asignación. Sin embargo, para este último análisis realizado ya se había desenmascarado a los investigadores/evaluadores y conocían la asignación (18 de julio de 2019).	Justificación breve: El estudio refiere que se realizó un enmascaramiento de la asignación ya que el fármaco con el placebo tenía similar apariencia y etiquetado. Todos los pacientes y el personal que administró el tratamiento estaban cegados a la asignación del tratamiento. Sin embargo, para este último análisis realizado ya se había retirado el cegamiento de los investigadores y evaluadores de los desenlaces (18 de julio de 2019).	Justificación breve: El estudio refiere que se realizó un enmascaramiento de la asignación ya que el fármaco con el placebo tenía similar apariencia y etiquetado. Los evaluadores de los resultados estaban cegados a la asignación del tratamiento. Sin embargo, para este último análisis realizado ya se había retirado el cegamiento de los investigadores y evaluadores de los desenlaces (18 de julio de 2019).	Justificación breve: Pérdidas al seguimiento fueron menores al 10% en cada grupo. El análisis se realizó por intención a tratar.	Justificación breve: No se identificó reporte selectivo de los datos.	Justificación breve: Estudio financiado por la empresa fabricante Novartis.

**Desenlace crítico: Calidad de vida evaluado con el ítem sobre salud global y calidad de vida del instrumento EORTC QLQ C-30 como la media del cambio reportada a los dos años desde el basal**

Estudio	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado Incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
<b>Harbeck et al. (2020)</b>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
	Justificación breve:  El estudio refiere que se generó una secuencia aleatoria por medio de una tecnología de respuesta interactiva.	Justificación breve:  El estudio refiere que la asignación aleatoria de los medicamentos se realizó de forma independiente por medio de la tecnología de respuesta interactiva y ni los pacientes ni los investigadores conocían la asignación.	Justificación breve:  El estudio refiere que se realizó un enmascaramiento de la asignación ya que el fármaco con el placebo tenía similar apariencia y etiquetado. Todos los pacientes y el personal que administró el tratamiento estaban cegados a la asignación del tratamiento.	Justificación breve:  El estudio refiere que se realizó un enmascaramiento de la asignación ya que el fármaco con el placebo tenía similar apariencia y etiquetado. Los evaluadores de los resultados estaban cegados a la asignación del tratamiento.	Justificación breve:  Pérdidas al seguimiento fueron menores al 10% en cada grupo. El análisis se realizó por intención a tratar.	Justificación breve:  No se identificó reporte selectivo de los datos.	Justificación breve:  Estudio financiado por la empresa fabricante Novartis.

**Desenlace importante: Tiempo a la quimioterapia (mediana de seguimiento de 53.5 meses)**

Estudio	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado Incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
<b>Lu et al. (2022)</b>	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
	Justificación breve:  El estudio refiere que se generó una secuencia aleatoria por medio de una tecnología de respuesta interactiva.	Justificación breve:  El estudio refiere que la asignación aleatoria de los medicamentos se realizó de forma independiente por medio de la tecnología de respuesta interactiva y ni los pacientes ni los investigadores conocían la asignación. Sin embargo, para este último análisis realizado ya se había desenmascarado a los investigadores/evaluadores y conocían la asignación (18 de julio de 2019).	Justificación breve:  El estudio refiere que se realizó un enmascaramiento de la asignación ya que el fármaco con el placebo tenía similar apariencia y etiquetado. Todos los pacientes y el personal que administró el tratamiento estaban cegados a la asignación del tratamiento. Sin embargo, para este último análisis realizado ya se había retirado el cegamiento de los investigadores y evaluadores de los desenlaces (18 de julio de 2019).	Justificación breve:  El estudio refiere que se realizó un enmascaramiento de la asignación ya que el fármaco con el placebo tenía similar apariencia y etiquetado. Los evaluadores de los resultados estaban cegados a la asignación del tratamiento. Sin embargo, para este último análisis realizado ya se había retirado el cegamiento de los investigadores y evaluadores de los desenlaces (18 de julio de 2019).	Justificación breve:  Pérdidas al seguimiento fueron menores al 10% en cada grupo. El análisis se realizó por intención a tratar.	Justificación breve:  No se identificó reporte selectivo de los datos.	Justificación breve:  Estudio financiado por la empresa fabricante Novartis.

**Desenlace importante: Tasa de respuesta completa (mediana de seguimiento de 19.2 meses)**

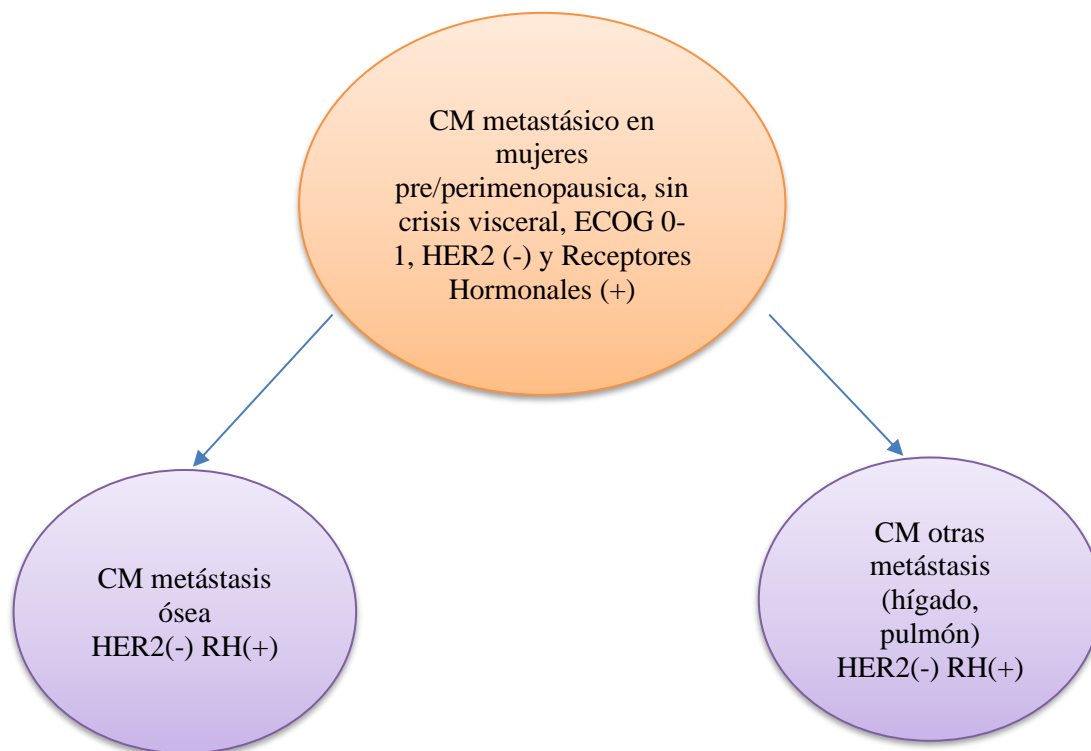
Estudio	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado Incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
<b>Tripathy et al. (2018)</b>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
	Justificación breve: El estudio refiere que se generó una secuencia aleatoria por medio de una tecnología de respuesta interactiva.	Justificación breve: El estudio refiere que la asignación aleatoria de los medicamentos se realizó de forma independiente por medio de la tecnología de respuesta interactiva y ni los pacientes ni los investigadores conocían la asignación.	Justificación breve: El estudio refiere que se realizó un enmascaramiento de la asignación ya que el fármaco con el placebo tenía similar apariencia y etiquetado. Todos los pacientes y el personal que administró el tratamiento estaban cegados a la asignación del tratamiento.	Justificación breve: El estudio refiere que se realizó un enmascaramiento de la asignación ya que el fármaco con el placebo tenía similar apariencia y etiquetado. Los evaluadores de los resultados estaban cegados a la asignación del tratamiento.	Justificación breve: Pérdidas al seguimiento fueron menores al 10% en cada grupo. El análisis se realizó por intención a tratar.	Justificación breve: No se identificó reporte selectivo de los datos.	Justificación breve: Estudio financiado por la empresa fabricante Novartis.

**Desenlace importante: Eventos adversos grado 3 y 4 (mediana de seguimiento de 19.2 meses)**

Estudio	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado Incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
<b>Tripathy et al. (2018)</b>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
	Justificación breve:  El estudio refiere que se generó una secuencia aleatoria por medio de una tecnología de respuesta interactiva.	Justificación breve:  El estudio refiere que la asignación aleatoria de los medicamentos se realizó de forma independiente por medio de la tecnología de respuesta interactiva y ni los pacientes ni los investigadores conocían la asignación.	Justificación breve:  El estudio refiere que se realizó un enmascaramiento de la asignación ya que el fármaco con el placebo tenía similar apariencia y etiquetado. Todos los pacientes y el personal que administró el tratamiento estaban cegados a la asignación del tratamiento.	Justificación breve:  El estudio refiere que se realizó un enmascaramiento de la asignación ya que el fármaco con el placebo tenía similar apariencia y etiquetado. Los evaluadores de los resultados estaban cegados a la asignación del tratamiento.	Justificación breve:  Pérdidas al seguimiento fueron menores al 10% en cada grupo. El análisis se realizó por intención a tratar.	Justificación breve:  No se identificó reporte selectivo de los datos.	Justificación breve:  Estudio financiado por la empresa fabricante Novartis.

## ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

### A. Variantes clínicas de la PICO



## B. Costos Totales por Variante Clínica

Esquema: Ribociclib + Anastrozol + Leuprorelina acetato

PATOLOGIA					
Cáncer de Mama - Metástasis Ósea con Intervención					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99204	CONSULTA AMBULATORIA PROLONGADA, II, III NIVEL DE ATENCIÓN	13	100%	25.00	325.00
19100	BIOPSIA DE MAMA	1	30%	31.00	9.30
88521	INMUNOHISTOQUIMICA	3	30%	80.00	72.00
	CONSULTA MÉDICA	1	100%	23.00	23.00
77056	MAMOGRAFIA BILATERAL	1	100%	85.00	85.00
85025	HEMOGRAMA COMPLETO	13	100%	15.00	195.00
82565	CREATININA	13	100%	6.00	78.00
84520	UREA	13	100%	2.60	33.80
82040	ALBUMINA SÉRICA	13	100%	6.00	78.00
82247	BILIRRUBINAS TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	6.00	78.00
84075	FOSFATASA ALCALINA	13	100%	6.00	78.00
84460	TRANSAMINASAS TGP	13	100%	6.00	78.00
84450	TRANSAMINASAS TGO	13	100%	6.00	78.00

83615	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	13	100%	8.00	104.00
71270	TEM TORAX CON CONTRASTE	5	100%	350.00	1,750.00
74170	TEM ABDOMINAL SUPERIOR CON CONTRASTE	5	100%	350.00	1,750.00
70460	TEM CEREBRO CON CONTRASTE	5	100%	350.00	1,750.00
72192	TEM PELVIS OSEA SIN CONTRASTE	5	100%	277.00	1,385.00
78305	GAMMAGRAFIA OSEA (CUERPO ENTERO)	3	100%	284.00	852.00
77263	PLANIFICACION FISICO MEDICO DE RADIOTERAPIA ESTEROTÁCTICA FRACCIONADA CEREBRAL Y CORPORAL (SRT O SBRT)	10	65%	1561.00	10,146.50
36430	TRANSFUSIÓN DE SANGRE O COMPONENTES SANGUINEOS	1	22%	76.40	16.65
<b>Subtotal</b>					<b>18,965.25</b>

<b>Medicamentos</b>								
<b>Código SISMED</b>	<b>Principio activo</b>	<b>Concentración</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Presentación</b>	<b>Unidades</b>	<b>Porcentaje de indicación</b>	<b>Precio CATPREC</b>	<b>Precio total ponderado</b>
43765	Ribociclib	200mg	TAB		821	100%	230.97	189,684.11
00859	Anastrozol	1mg	TAB		365	100%	0.01	3.65
04350	Leuprolenina Acetato	3.75mg	INY		13	100%	123.00	1,599.00
06600	Ácido zoledrónico	4mg	INY		4	50%	8.81	17.62
42629	Calcio carbonato + vitamina D	8g	TAB	500mg / 400UI	365	50%	1.13	206.23
05335	Paracetamol	500mg	TAB		24	39%	0.01	0.09
04752	Metoclopramida clorhidrato	10mg	TAB		24	34%	0.01	0.08
05335	Paracetamol	500mg	TAB		12	29%	0.01	0.03

04478	Loperamida	2mg	TAB		3	24%	0.10	0.07
04752	Metoclopramida clorhidrato	10mg	TAB		3	23%	0.01	0.01
05335	Paracetamol	500mg	TAB		3	23%	0.01	0.01
01248	Bisacodilo	5mg	TAB		4	19%	0.03	0.02
05335	Paracetamol	500mg	TAB		3	18%	0.01	0.01
02149	Clorfenamina maleato	4mg	TAB		3	16%	0.01	0.00
05335	Paracetamol	500mg	TAB		24	14%	0.01	0.03
02149	Clorfenamina maleato	4mg	TAB		3	12%	0.01	0.00
03215	Escopolamina n-butilbromuro	10mg	TAB		3	12%	0.01	0.00
01846	Ciprofloxacino (como clorhidrato)	500mg	TAB		1	11%	0.08	0.01
05335	Paracetamol	500mg	TAB		3	10%	0.01	0.00

<b>Subtotal</b>								<b>191,510.99</b>
-----------------	--	--	--	--	--	--	--	-------------------

<b>Total</b>								<b>210,476.24</b>
--------------	--	--	--	--	--	--	--	-------------------

<b>PATOLOGIA</b>							
<b>Cáncer de Mama - Otras metástasis con Intervención</b>							
<b>ESQUEMA DE MANEJO CLINICO</b>							
<b>Procedimientos médicos</b>							
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado		
99204	CONSULTA AMBULATORIA PROLONGADA, II, III NIVEL DE ATENCIÓN	13	100%	25.00	325.00		
19100	BIOPSIA DE MAMA	1	30%	31.00	9.30		
88521	INMUNOHISTOQUIMICA	3	30%	80.00	72.00		

	CONSULTA MÉDICA	1	100%	23.00	23.00
77056	MAMOGRAFIA BILATERAL	1	100%	85.00	85.00
85025	HEMOGRAMA COMPLETO	13	100%	15.00	195.00
82565	CREATININA	13	100%	6.00	78.00
84520	UREA	13	100%	2.60	33.80
82040	ALBUMINA SÉRICA	13	100%	6.00	78.00
82247	BILIRRUBINAS TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	6.00	78.00
84075	FOSFATASA ALCALINA	13	100%	6.00	78.00
84460	TRANSAMINASAS TGP	13	100%	6.00	78.00
84450	TRANSAMINASAS TGO	13	100%	6.00	78.00
83615	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	13	100%	8.00	104.00
71270	TEM TORAX CON CONTRASTE	5	100%	350.00	1,750.00
74170	TEM ABDOMINAL SUPERIOR CON CONTRASTE	5	100%	350.00	1,750.00
70460	TEM CEREBRO CON CONTRASTE	5	100%	350.00	1,750.00
72192	TEM PELVIS OSEA SIN CONTRASTE	5	100%	277.00	1,385.00
36430	TRANSFUSIÓN DE SANGRE O COMPONENTES SANGUINEOS	1	22%	76.40	16.65

**Subtotal**

**7,966.75**

**Medicamentos**

Código SIMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
00028	Ribociclib	200mg	TAB		821	100%	230.97	189,684.11
00859	Anastrozol	1mg	TAB		365	100%	0.01	3.65
04350	Leuprolenina Acetato	3.75mg	TAB		13	100%	123.00	1,599.00
05335	Paracetamol	500mg	TAB		24	39%	0.01	0.09
04752	Metoclopramida clorhidrato	10mg	TAB		24	34%	0.01	0.08
05335	Paracetamol	500mg	TAB		12	29%	0.01	0.03
04478	Loperamida	2mg	TAB		3	24%	0.10	0.07
04752	Metoclopramida clorhidrato	10mg	TAB		3	23%	0.01	0.01
05335	Paracetamol	500mg	TAB		3	23%	0.01	0.01
01248	Bisacodilo	5mg	TAB		4	19%	0.03	0.02
05335	Paracetamol	500mg	TAB		3	18%	0.01	0.01
02149	Clorfenamina maleato	4mg	TAB		3	16%	0.01	0.00

05335	Paracetamol	500mg	TAB		24	14%	0.01	0.03
02149	Clorfenamina maleato	4mg	TAB		3	12%	0.01	0.00
03215	Escopolamina n-butilbromuro	10mg	TAB		3	12%	0.01	0.00
01846	Ciprofloxacino (como clorhidrato)	500mg	TAB		1	11%	0.08	0.01
05335	Paracetamol	500mg	TAB		3	10%	0.01	0.00
<b>Subtotal</b>								<b>191,287.14</b>
<b>Total</b>								<b>199,253.89</b>

Esquema: Anastrozol + Leuprorelina acetato

PATOLOGIA						
Cáncer de Mama - Metástasis Ósea						
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO						
Procedimientos médicos						
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado	
99204	CONSULTA AMBULATORIA PROLONGADA, II, III NIVEL DE ATENCIÓN	13	100%	25.00	325.00	
19100	BIOPSIA DE MAMA	1	30%	31.00	9.30	
88521	INMUNOHISTOQUIMICA	3	30%	80.00	72.00	
	CONSULTA MÉDICA	1	100%	23.00	23.00	
77056	MAMOGRAFIA BILATERAL	1	100%	85.00	85.00	
85025	HEMOGRAMA COMPLETO	13	100%	15.00	195.00	
82565	CREATININA	13	100%	6.00	78.00	
84520	UREA	13	100%	2.60	33.80	
82040	ALBUMINA SÉRICA	13	100%	6.00	78.00	
82247	BILIRRUBINAS TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	6.00	78.00	
84075	FOSFATASA ALCALINA	13	100%	6.00	78.00	
84460	TRANSAMINASAS TGP	13	100%	6.00	78.00	
84450	TRANSAMINASAS TGO	13	100%	6.00	78.00	
83615	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	13	100%	8.00	104.00	
71270	TEM TORAX CON CONTRASTE	5	100%	350.00	1,750.00	

74170	TEM ABDOMINAL SUPERIOR CON CONTRASTE	5	100%	350.00	1,750.00			
70460	TEM CEREBRO CON CONTRASTE	5	100%	350.00	1,750.00			
72192	TEM PELVIS OSEA SIN CONTRASTE	5	100%	277.00	1,385.00			
78305	GAMMAGRAFIA OSEA (CUERPO ENTERO)	3	100%	284.00	852.00			
77263	PLANIFICACION FISICO MEDICO DE RADIOTERAPIA ESTEROTÁCTICA FRACCIONADA CEREBRAL Y CORPORAL (SRT O SBRT)	10	65%	1561.00	10,146.50			
36430	TRANSFUSIÓN DE SANGRE O COMPONENTES SANGUINEOS	1	11%	76.40	8.39			
<b>Subtotal</b>					<b>18,956.99</b>			
<b>Medicamentos</b>								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
00859	Anastrozol	1mg	INY		365	100%	0.01	3.65
04350	Leuprolenina Acetato	3.75mg	TAB		13	100%	123.00	1,599.00
06600	Ácido zoledrónico	4mg	INY		4	50%	8.81	17.62
42629	Calcio carbonato + vitamina D	8g	TAB	500mg /400UI	365	50%	1.13	206.23
05335	Paracetamol	500mg	TAB		24	36%	0.01	0.09
05335	Paracetamol	500mg	TAB		12	26%	0.01	0.03
04752	Metoclopramida clorhidrato	10mg	TAB		24	23%	0.01	0.06
05335	Paracetamol	500mg	TAB		12	21%	0.01	0.03
04752	Metoclopramida clorhidrato	10mg	TAB		3	18%	0.01	0.01
04478	Loperamida	2mg	TAB		3	20%	0.10	0.06
01248	Bisacodilo	5mg	TAB		4	14%	0.03	0.02
05335	Paracetamol	500mg	TAB		24	12%	0.01	0.03
03215	Escopolamina n-butylbromuro	10mg	TAB		3	8%	0.01	0.00
<b>Subtotal</b>								<b>1,826.81</b>
<b>Total</b>								<b>20,783.80</b>

<b>PATOLOGIA</b>					
<b>Cáncer de Mama - Otras metástasis</b>					
<b>ESQUEMA DE MANEJO CLINICO</b>					
<b>Procedimientos médicos</b>					
<b>Código</b>	<b>Denominación</b>	<b>Nº</b>	<b>Porcentaje de indicación</b>	<b>Costo unitario</b>	<b>Costo total ponderado</b>
99204	CONSULTA AMBULATORIA PROLONGADA, II, III NIVEL DE ATENCIÓN	13	100%	25.00	325.00
19100	BIOPSIA DE MAMA	1	30%	31.00	9.30
88521	INMUNOHISTOQUIMICA	3	30%	80.00	72.00
	CONSULTA MÉDICA	1	100%	23.00	23.00
77056	MAMOGRAFIA BILATERAL	1	100%	85.00	85.00
85025	HEMOGRAMA COMPLETO	13	100%	15.00	195.00
82565	CREATININA	13	100%	6.00	78.00
84520	UREA	13	100%	2.60	33.80
82040	ALBUMINA SÉRICA	13	100%	6.00	78.00
82247	BILIRRUBINAS TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	6.00	78.00
84075	FOSFATASA ALCALINA	13	100%	6.00	78.00
84460	TRANSAMINASAS TGP	13	100%	6.00	78.00
84450	TRANSAMINASAS TGO	13	100%	6.00	78.00
83615	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	13	100%	8.00	104.00
71270	TEM TORAX CON CONTRASTE	5	100%	350.00	1,750.00
74170	TEM ABDOMINAL SUPERIOR CON CONTRASTE	5	100%	350.00	1,750.00
70460	TEM CEREBRO CON CONTRASTE	5	100%	350.00	1,750.00
72192	TEM PELVIS OSEA SIN CONTRASTE	5	100%	277.00	1,385.00
36430	TRANSFUSIÓN DE SANGRE O COMPONENTES SANGUINEOS	1	22%	76.40	16.65
<b>Subtotal</b>					<b>7,966.75</b>
<b>Medicamentos</b>					

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
00859	Anastrozol	1mg	INY		365	100%	0.01	3.65
04350	Leuprolenina Acetato	3.75mg	TAB		13	100%	123.00	1,599.00
05335	Paracetamol	500mg	TAB		24	36%	0.01	0.09
05335	Paracetamol	500mg	TAB		12	26%	0.01	0.03
04752	Metoclopramida clorhidrato	10mg	TAB		24	23%	0.01	0.06
05335	Paracetamol	500mg	TAB		12	21%	0.01	0.03
04752	Metoclopramida clorhidrato	10mg	TAB		3	18%	0.01	0.01
04478	Loperamida	2mg	TAB		3	20%	0.10	0.06
01248	Bisacodilo	5mg	TAB		4	14%	0.03	0.02
05335	Paracetamol	500mg	TAB		24	12%	0.01	0.03
03215	Escopolamina n-butilbromuro	10mg	TAB		3	8%	0.01	0.00
<b>Subtotal</b>								<b>1,602.96</b>
<b>Total</b>								<b>9,569.71</b>

## ANEXO 6. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA ETS-EMC Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

Nº	Nombres y Apellidos	Profesión / experticia	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	Lesly CHÁVEZ RIMACHE	Cirujana Dentista especialista en bioestadística, metodóloga de la ETS-EMC	INS/CETS	Equipo metodológico
2	Sergio GOICOCHEA LUGO	Médico epidemiólogo y especialista en bioestadística, revisor metodológico de la ETS-EMC	INS/CETS	Equipo metodológico
3	Stefanny Maria HUAMAN CAMACHO	Licenciada, economía de la salud, responsable del estudio de costos de enfermedad	INS/CETS	Equipo metodológico
4	Cristhoper DÁVILA ESPINOZA	Químico farmacéutico, especialista en farmacia clínica	DIGEMID	Integrante del Grupo de Trabajo
5	Arturo VEGA RENGIFO	Médico especialista en gestión	DPCAN	Integrante del Grupo de Trabajo
6	Fernando VALENCIA JUAREZ	Médico especialista en materia oncológica	IREN Sur	Integrante del Grupo de Trabajo
7	Rodrigo MOTTA GUERRERO	Médico especialista en materia oncológica	RON	Integrante del Grupo de Trabajo
8	Milagros ZAPATA SEQUEIROS	Médico especialista en materia oncológica	FISSAL	Integrante del Grupo de Trabajo
9	Jhon Ricardo ESPINOZA LIPA	Médico especialista en gestión	DGAIN	Integrante del Grupo de Trabajo

## ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS POR CADA PARTICIPANTE EN LA ETS-MC

Se presenta el análisis de los intereses declarados por cada participante en la ETS-EMC

Nombre	Rol en la ETS-EMC	Tipo de interés(es) declarados	Limitación para la participación
Lesly Karem CHÁVEZ RIMACHE	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Sergio GOICOCHEA LUGO	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Stefanny Maria HUAMAN CAMACHO	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Cristhoper DÁVILA ESPINOZA	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Arturo VEGA RENGIFO	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Fernando VALENCIA JUAREZ	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Rodrigo MOTTA GUERRERO	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Milagros ZAPATA SEQUEIROS	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Jhon Ricardo ESPINOZA LIPA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna

## ANEXO 8. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN (ETD)

### PREGUNTA:

¿Debería usarse ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH en lugar de solo terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH para el tratamiento de mujeres pre/perimenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo [RH(+)] receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo [HER2(-)] metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previamente?

<b>Población:</b>	Mujeres pre/perimenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo [RH(+)] receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo [HER2(-)] metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previamente.
<b>Intervención:</b>	Ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH.
<b>Comparador:</b>	Terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH.
<b>Desenlaces principales / Tipo de desenlace</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global / crítico</li> <li>• Calidad de vida / crítico</li> <li>• Eventos adversos serios / crítico</li> <li>• Tasa de respuesta completa / importante</li> <li>• Tiempo a la quimioterapia / importante</li> <li>• Eventos adversos de grado 3 a 4 / importante</li> </ul>
<b>Contexto:</b>	Establecimiento de salud del sector público del país
<b>Perspectiva:</b>	Sistema de salud público
<b>Conflictos de interés:</b>	Los miembros del Grupo de Trabajo declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar.

### EVALUACIÓN:

Crterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<p><b>Necesidad clínica</b></p> <p>- <u>Existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUME</u></p> <p>- No existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUME</p>	<p>El grupo de trabajo valoró este criterio como “existe alternativa de tratamiento” (necesidad cubierta) por unanimidad considerando que las opciones terapéuticas recomendadas en guías de práctica clínica se encuentran disponibles en PNUME o sus listas complementarias.</p>	<p>El Grupo de Trabajo consideró que el tratamiento estándar para esta población de interés es la terapia endocrina con los inhibidores de aromatasa como el anastrozol con la supresión ovárica con los análogos de la GnRH. Estas opciones terapéuticas actualmente se encuentran disponibles en el PNUME o sus listas complementarias.</p>

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<p><b>Efectos deseables</b> ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trivial</li> <li>- <b>Pequeño</b></li> <li>- Moderado</li> <li>- Grande</li> <li>- Varía</li> <li>- No sé</li> </ul>	<p><b>Sobrevida global según incidencia de muertes (mediana de seguimiento de 53.5 meses):</b> Beneficio de magnitud pequeña (disminución de - 9.0 %, IC95%: - 15.4 % a -1.4 %), certeza de evidencia muy baja.</p> <p><b>Calidad de vida (seguimiento de dos años):</b> Beneficio de magnitud trivial (aumento de DM: +1.7 puntos, no se pudo calcular intervalo de confianza), certeza de evidencia baja.</p> <p>Entre todos los desenlaces se votó por efecto deseable: <b>PEQUEÑO</b></p>	<p>La recomendación del equipo técnico de CETS-INS fue considerar y tomar los resultados con mucha precaución debido a que la certeza de la evidencia era entre baja y muy baja.</p> <p>Durante la votación respectiva, tres miembros del grupo de trabajo concluyeron en beneficios “pequeños”, un miembro consideró beneficio “trivial” y dos miembros consideraron el juicio de “no lo sé” debido a la incertidumbre en los resultados del estudio.</p>
<p><b>Efectos indeseables</b> ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grande</li> <li>- Moderado</li> <li>- <b>Pequeño</b></li> <li>- Trivial</li> <li>- Varía</li> <li>- No sé</li> </ul>	<p><b>Eventos adversos serios (mediana de seguimiento mayor a 53.5 meses):</b> Daño de magnitud pequeño (incremento de + 9.6% IC95%: +3.1 % a +18.8 %), certeza de evidencia muy baja.</p> <p>Se votó por efectos indeseables: <b>PEQUEÑO</b></p>	<p>La recomendación del equipo técnico de CETS-INS fue considerar y tomar los resultados con mucha precaución debido a que la certeza de la evidencia era muy baja.</p> <p>Durante la votación respectiva, cinco miembros del grupo de trabajo concluyeron en daños “pequeños”, un miembro consideró daño “moderado”.</p>
<p><b>Certeza de la evidencia</b> ¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alta</li> <li>- Moderada</li> <li>- Baja</li> <li>- <b>Muy baja</b></li> <li>- Ningún estudio incluido</li> </ul>	<p>La certeza de la evidencia de dos de los desenlaces críticos (sobrevida global y eventos adversos serios) fue valorada como muy baja y la del otro desenlace crítico (calidad de vida) fue baja.</p> <p>Certeza de evidencia: <b>MUY BAJA</b></p>	
<p><b>Balance de efectos</b> ¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Favorece al comparador</li> <li>- Probablemente favorece al comparador</li> </ul>	<p>El balance de la magnitud de los efectos deseables (pequeño) en comparación con la magnitud de los efectos indeseables (pequeño); y la certeza global de la evidencia (muy baja) determinado por el grupo de trabajo fue: <b>NO FAVORECE A LA INTERVENCIÓN NI AL COMPARADOR.</b></p>	<p>Cuatro miembros el grupo de trabajo votaron por la opción “no favorece a la intervención ni al comparador” y dos miembros consideraron “favorece a la intervención”.</p>

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<p><b>- No favorece a la intervención ni al comparador</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Probablemente favorece a la intervención</li> <li>- Favorece a la intervención</li> <li>- Varía</li> <li>- No lo sé</li> </ul>		
<p><b>Nivel de innovación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>TS no innovadora</b></li> <li>- TS innovadora</li> </ul>	<p>Considerando que el beneficio de ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH fue pequeño y la certeza de la evidencia es muy baja, el grupo de trabajo acordó que la tecnología sanitaria es <b>NO INNOVADORA</b> por mayoría de votos.</p>	<p>Cuatro miembros consideraron que la tecnología sanitaria es no innovadora mientras que dos miembros concluyeron en tecnología sanitaria innovadora.</p>
<p><b>Equidad</b></p> <p><i>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducida</li> <li>- Probablemente reducida</li> <li>- <b>Probablemente ningún impacto</b></li> <li>- Probablemente aumentada</li> <li>- Aumentada</li> <li>- Varía</li> <li>- No lo sé</li> </ul>	<p>No se identificaron estudios que evalúen el impacto del uso de ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH en la equidad en salud para mujeres pre/perimenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama RH(+) HER2(-) metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previamente.</p> <p>El grupo de trabajo concluyó que el uso de la TS tenga <b>PROBABLEMENTE NINGÚN IMPACTO</b> en la equidad por mayoría de votos.</p>	<p>Tres miembros consideraron equidad “probablemente ningún impacto”, un miembro consideró “varía”, un miembro consideró “aumentada” y un miembro consideró “ningún impacto”.</p>
<p><b>Recursos necesarios</b></p> <p><i>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Costos extensos</b></li> <li>- Costos moderados</li> <li>- Costos y ahorros mínimos</li> <li>- Ahorros moderados</li> <li>- Ahorros extensos</li> <li>- Varía</li> <li>- No lo sé</li> </ul>	<p>El análisis de recursos necesarios (costos) determinó que el uso de uso de ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH en la población objetivo genera un incremento anual en los costos por paciente entre 189 684.18 y 189 692.44 soles versus el uso de la terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH valorándose el uso de recursos como <b>COSTO EXTENSOS</b> por mayoría de votos.</p>	<p>Cuatro miembros consideraron que los costos son extensos mientras que dos miembros consideraron costos moderados.</p>
<p><b>Costo-efectividad</b></p> <p><i>¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la</i></p>	<p>Se identificó un estudio y un reporte regional (Brasil) sobre la costo-efectividad del uso de ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica</p>	<p>La recomendación del equipo técnico de CETS-INS fue considerar y tomar los resultados con mucha precaución debido a que la evidencia de costo-efectividad</p>

Crterios	Evidencia de investigaci3n	Consideraciones adicionales
<p><i>intervenci3n o a la comparaci3n?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Favorece al comparador</li> <li>- <b>Probablemente favorece al comparador</b></li> <li>- No favorece ni a la intervenci3n ni al comparador</li> <li>- Probablemente favorece a la intervenci3n</li> <li>- Varía</li> <li>- Ningún estudio incluido</li> </ul>	<p>con un análogo de GnRH en la poblaci3n específica de la presente ETS-EMC.</p> <p>El grupo de trabaj3 consider3 que los resultados de costo-efectividad <b>PROBABLEMENTE FAVORECE AL COMPARADOR</b> por mayoría de votos.</p>	<p>provenía de un sistema de salud diferente al nuestro como Brasil.</p> <p>Cuatro miembros consideraron “probablemente favorece a la comparaci3n”, un miembro consider3 “no favorece a la intervenci3n ni al comparador” y un miembro consider3 “favorece a la comparaci3n”.</p>

**RESUMEN DE JUICIOS**

	Juicio						
	Existente alternativa	Pequeño	Moderado	Grande	No existe alternativa (Necesidad no cubierta)	Varía	No lo sé
<b>Necesidad clínica</b>	Existente alternativa				No existe alternativa (Necesidad no cubierta)		
<b>Efectos deseables</b>	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No lo sé
<b>Efectos indeseables</b>	Grande	Moderado	Pequeño	Trivial		Varía	No lo sé
<b>Certeza de la evidencia</b>	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Ningún estudio incluido
<b>Balance de efectos</b>	Favorece la comparaci3n	Probablemente favorece la comparaci3n	No favorece la intervenci3n ni la comparaci3n	Probablemente favorece la intervenci3n	Favorece la intervenci3n	Varía	No lo sé
<b>Nivel de innovaci3n</b>	TS no innovadora			TS innovadora			
<b>Equidad</b>	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
<b>Recursos necesarios</b>	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
<b>Costo-efectividad</b>	Favorece la comparaci3n	Probablemente favorece la comparaci3n	No favorece la intervenci3n ni la comparaci3n	Probablemente favorece la intervenci3n	Favorece la intervenci3n	Varía	Ningún estudio incluido

## TIPO DE RECOMENDACIÓN

**RECOMENDACIÓN EN CONTRA**  
**No se recomienda el uso**

## REDACCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

### a. Recomendación formulada por el Grupo de Trabajo de la ETS-EMC

“En mujeres pre/perimenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo [RH(+)] y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo [HER2(-)] metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, y que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previamente, el grupo de trabajo no recomienda el uso de ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH en lugar de la terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH (**recomendación en contra basada en una certeza global de la evidencia muy baja**)”.

#### Comentarios:

Cuatro miembros del grupo de trabajo concluyeron en no recomendar la intervención evaluada y dos miembros concluyeron en recomendarla. Los representantes de la DIGEMID, FISSAL, DPCAN y DGAIN consideraron que a pesar de que los beneficios sean pequeños, los daños también tuvieron una magnitud pequeña, la certeza de la evidencia es muy baja y los costos de la intervención fueron extensos por lo que optaron por no recomendar la intervención. Los representantes de IREN-SUR y de la RON mencionaron que, a pesar de la evidencia presentada, según su experiencia clínica, los eventos adversos serios no tendrían mayor impacto en el paciente ya que son manejables por lo que valorarían más los beneficios pequeños de la intervención y optaron por recomendar la intervención.

### b. Justificación

El Grupo de Trabajo de la ETS-EMC basó su recomendación en base a los siguientes criterios:

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
<p>Balance entre los efectos deseables e indeseables</p> <p>¿La TS es eficaz y segura?</p>	<p>El balance entre los efectos deseables e indeseables no favorece a la intervención ni al comparador</p>	<p>En mujeres pre/perimenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama RH(+) y HER 2(-) metastásico sin crisis visceral, ECOG 0-1, y que no hayan recibido terapia endocrina antihormonal previamente. El grupo de trabajo consideró que los efectos deseables e indeseables del ribociclib más terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa más supresión ovárica con un análogo de GnRH fueron pequeños y con una certeza de la evidencia muy baja (evidencia muy incierta). En relación con el balance de los efectos, el grupo de trabajo consideró que “no se favorece a la intervención ni al comparador” por mayoría de votos.</p>
<p>Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS</p>	<p>La certeza global fue calificada como muy baja.</p>	<p>La certeza de evidencia para dos de los desenlaces críticos fue muy baja (sobrevida global y eventos adversos serios) y para calidad de vida, la certeza de la evidencia fue baja. En relación con los desenlaces importantes (tasa de respuesta completa, tiempo a la quimioterapia, eventos adversos grado 3 y 4), todos tuvieron una certeza de la evidencia muy baja.</p>
<p>Tipo de desenlace evaluado</p>	<p>Todos (críticos e importantes) corresponden a desenlaces finales.</p>	<p>La recomendación fue emitida valorando los efectos en los desenlaces críticos de supervivencia global, calidad de vida y eventos adversos serios. Todos fueron desenlaces finales.</p>
<p>Costo-efectividad</p> <p>¿La TS es costo-efectiva?</p>		<p>Se consideró tomar como evidencia un estudio realizado en Brasil y otro realizado por la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). En base a ello, el juicio final emitido por mayoría de votos fue: “probablemente favorecen a la comparación”</p>

**Recomendación en contra del uso de la TS**

La información presentada en esta sección tiene como fin informar la decisión sobre el método de adquisición de la tecnología sanitaria por parte del Ministerio de Salud. De acuerdo a lo previsto en el numeral 13.14 del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA(1).