

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

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N°06-2024

Abril, 2024

Ribociclib en mujeres post menopaúsicas o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), en contexto de segunda línea

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
Jefe INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. Lely Solari Zerpa
Responsable CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Lic. Karen Huamán Sánchez
Responsable SUBDIRECCIÓN EVALUACION DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

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 Norte (IREN NORTE).

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 de Centro de Evaluación 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

Andrea Rivera Santillán. 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.

Naysha Becerra Chauca. 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.

Raúl Timaná Ruiz. 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

José Alfredo Zavala Loayza. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

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-NoComercial-NoDerivadas 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 post menopaúsicas o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), en contexto de segunda línea. Elaborado por Andrea Rivera Santillán, Naysha Becerra Chauca, Raúl Timaná Ruiz. Lima: Centro de Evaluación de Tecnología en Salud. Instituto Nacional de Salud, abril de 2024. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°06-2024.

TABLA DE CONTENIDO

SIGLAS Y ABREVIATURAS	8
MENSAJES CLAVE	9
RESUMEN EJECUTIVO	10
I INTRODUCCIÓN	16
I.1 Cuadro clínico	16
I.2 Tecnología sanitaria	17
I.3 Justificación de la evaluación	18
II OBJETIVOS.....	18
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC	19
III.1 Formulación de pregunta PICO.....	19
III.2 Graduación de los desenlaces	20
IV METODOLOGÍA	21
IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)	21
IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés.24	
IV.3 Recursos necesarios (Costos)	
25	
IV.4 Costo-efectividad.....	27
IV.5 Identificación de la evidencia para carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.27	
V RESULTADOS	28
V.2 NECESIDAD CLÍNICA	29
V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)	
29	
V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA.....	46
V.5 BALANCE DE EFECTOS.....	46
V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN	51
V.7 EQUIDAD.....	51
V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)	51
V.9 COSTO-EFECTIVIDAD.....	52

VI	RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS	52
VII	FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN	53
VIII	CONCLUSIONES	55
IX	CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC	56
X	DECLARACIÓN DE INTERESES.....	57
XI	FINANCIAMIENTO	57
XII	REFERENCIAS	57
XIII	ANEXOS	60

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AVG	Años de vida ganados
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVAD	Años de vida ajustado por discapacidad
AVISA	Años de vida saludables perdidos
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CETS	Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades - Versión 10
CFT	Comité Farmacoterapéutico
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CATPREC	Catálogo de Precios
DGAIN	Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
DM	Diferencia de medias
DPCAN	Dirección de Prevención y Control de Cáncer
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EQ-5D	<i>European Quality of Life-5 Dimensions</i>
ESSALUD	Seguro Social de Salud del Perú
EtD	<i>Evidence to decision</i> (Marco de la evidencia para la decisión/recomendación)
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
ETS-EMC	Evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio
FISSAL	Fondo Intangible Solidario de Salud
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FNR	Fondo Nacional de Recursos
GLOBOCAN	<i>Global Cancer Observatory</i>
GPC	Guía de práctica clínica
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	Razón de hazards
IAFA	Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud
IC	Intervalo de confianza
ICER	<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
INS	Instituto Nacional de Salud
IREN	Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas
IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
MINSAL	Ministerio de Salud
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RR	Razón de riesgos
RS	Revisión sistemática
RoB	<i>Risk of Bias</i>
RON	Red Oncológica Nacional
TS	Tecnología Sanitaria
UIT	Unidad Impositiva Tributaria

MENSAJES CLAVE

- Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte y de la Red Prestacional Rebagliati de EsSalud.
- El cáncer de mama es un problema de salud pública en Perú debido a su frecuencia (7,797 casos nuevos en 2022), mortalidad (1,951 muertes en 2022) y carga de enfermedad (163.86 años de vida ajustado por discapacidad y 8.44 años vividos con discapacidad por cada 100,000 pacientes).
- El ribociclib, es un inhibidor de las cinasas dependiente de ciclinas (CDK) 4 y 6, las cuales participan en la multiplicación celular y se encuentran con frecuencia en cantidades altas en los tumores mamarios malignos que producen receptores hormonales. El fulvestrant es un antagonista competitivo de la unión de estrógenos impidiendo su unión al receptor de estrógenos en las células cancerosas.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P**: Paciente adulto mujer post menopaúsica o varón con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante, o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica, ECOG 0-1; **I**: ribociclib + fulvestrant.; **C**: fulvestrant; **O**: sobrevida global, calidad de vida, eventos adversos serios, y eventos adversos grado 3.
- Los resultados sobre la eficacia y seguridad de la tecnología a evaluar procedieron de un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 (MONALEESA-3).
- La evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de ribociclib + fulvestrant, comparado con fulvestrant, tuvo un balance probablemente a favor de la TS, por mayoría de votos, con efectos en desenlaces críticos con certeza de evidencia baja. En otras palabras, es posible que el efecto real se aproxime al estimado en el estudio, pero es probable que sea sustancialmente diferente.
- Respecto a los otros criterios considerados para la toma de decisión, el grupo de trabajo concluyó que existía necesidad clínica; la TS no innovadora y probablemente no impactaría en la equidad, produciría costos extensos y se desconocía si es o no costo-efectiva.
- Finalmente, el grupo de trabajo emitió una recomendación a favor del uso de ribociclib + fulvestrant en mujeres post menopaúscas o varones, con el diagnóstico de cáncer de mama, receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante, o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica, ECOG 0-1.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

El cáncer de mama ocurre cuando existe un crecimiento desregulado de células en cualquier componente de la mama. La mayoría de los cánceres de mama son de tipo invasivo, lo que significa que se extienden más allá de los ductos y glándulas a tejidos adyacentes y nódulos linfáticos. En Perú, en el año 2022 se reportaron 7,797 casos nuevos de cáncer de mama y 1,951 muertes en pacientes con cáncer de mama. Respecto a la carga de enfermedad por cáncer de mama en el Perú en el año 2019, por cada 1,000 habitantes, el cáncer de mama causó 39,139 años de vida saludable perdidos; 9,049 años de vida vividos con discapacidad y 30,091 años de vida perdidos por muerte prematura.

Tecnología sanitaria

El ribociclib, también conocido como Kisqali®, es un inhibidor de las cinasas dependientes de ciclina 4 (CDK4) y 6 (CDK6); controlando así la multiplicación celular. El fulvestrant es un antagonista competitivo de la unión de estrógenos al receptor de estrógenos; bloqueando así las acciones tróficas de los estrógenos. La dosis recomendada de ribociclib + fulvestrant es: es 600 mg de ribociclib (tres comprimidos recubiertos de 200 mg) una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento para completar un ciclo de 28 días. Cuando fulvestrant se administra con ribociclib, la dosis recomendada es de 500 mg en los días 1, 15, 29, y luego de ello, una vez al mes.

Justificación de la evaluación

Este documento técnico se realiza en base a la solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) de la Red Prestacional Rebagliati de EsSalud y del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte, en el marco del Numeral 13.5 del reglamento de la Ley N° 31336 (Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N.º 004-2022-SA).

OBJETIVO

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, 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 la combinación ribociclib + fulvestrant en mujeres post menopáusicas o varones con el diagnóstico de cáncer de

mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante, o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica, ECOG 0-1.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de la TS ribociclib + fulvestrant en mujeres post menopaúsica o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante, o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica, ECOG 0-1.

METODOLOGÍA

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

Se validó la pregunta clínica y graduó la importancia de los desenlaces incluidos con participación de profesionales de la institución solicitante y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC. Se entrevistó a una paciente con la condición de salud de la presente evaluación, para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta clínica guardan relación con sus valores, preferencias y expectativas de tratamiento.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline/PubMed y EMBASE desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 2 de octubre de 2023. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un solo revisor y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. Se evaluó el riesgo de sesgo mediante la herramienta *Risk of Bias* (RoB) de la colaboración Cochrane. La certeza de la evidencia fue evaluada mediante el enfoque GRADE (acrónimo de *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad

Para estimar la carga de enfermedad, se revisó el Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN), y el reporte epidemiológico del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC). Para evaluar la necesidad clínica, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) y la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Para informar el impacto

sobre la equidad en salud, se realizó una búsqueda de estudios realizados en América Latina publicados en Medline/PubMed hasta el 2 de octubre de 2023.

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 tres variantes clínicas de acuerdo a la pregunta PICO.

Costo-efectividad

Se hizo una búsqueda en el repositorio de evaluaciones económicas de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y las páginas institucionales de organismos evaluadores de tecnología sanitaria de Colombia, Brasil, Argentina y Chile. Adicionalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en Medline/PubMed. La fecha de búsqueda fue el 13 de octubre de 2023.

Elaboración de la recomendación clínica

Se convocó a un Grupo de trabajo conformado por representantes de la entidad solicitante, 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), y del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISAL), Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) así como los representantes de las instituciones solicitantes (IREN Norte, e INEN). El equipo metodológico del Instituto Nacional de Salud/Centro de Evaluación de Tecnología en Salud (INS/CETS) presentó la evidencia para apoyar la evaluación de diez criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (eficacia), efectos indeseables (seguridad), balance de efectos, certeza de evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad. Los juicios para cada uno de los criterios fueron tomados por el Grupo de trabajo mediante unanimidad, consenso o mayoría simple obtenida por votación.

RESULTADOS

Pregunta clínica: La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P:** Paciente adulto mujer post menopáusica o varón con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la

terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante, o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica, ECOG 0-1; **I:** ribociclib + fulvestrant.; **C:** fulvestrant; **O:** Sobrevida global, calidad de vida, eventos adversos serios; y eventos adversos grado 3.

Necesidad clínica: El grupo de trabajo consideró que para pacientes que han progresado terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante, o a línea de terapia endocrina en contexto metastásico, no se encuentran otras alternativas para el tratamiento en el PNUME; por lo tanto, sí existiría necesidad clínica.

Efectos deseables e indeseables: Se identificó un ensayo clínico aleatorizado que cumplió con los criterios de selección (MONALEESA-3). La evidencia mostró brindar ribociclib + fulvestrant, en lugar de solo fulvestrant, posiblemente evite 9 muertes por cada 100 pacientes (IC 95%: 19 menos a 1 más) a un seguimiento de 56 meses; y posiblemente aumente 6 meses más el tiempo de sobrevida (IC 95% no se pudo calcular), pero la certeza de evidencia es baja. Por otro lado, a los 15 ciclos de tratamiento, ribociclib + fulvestrant probablemente produce poca o ninguna diferencia en la calidad de vida (diferencia de diferencias [DD] +0.04 puntos más) con certeza de evidencia moderada. En contraste, ribociclib + fulvestrant podría producir 12 casos más de eventos adversos serios por cada 100 pacientes (IC 95%: 4 más a 22.6 más) a un seguimiento de 30 días después de última administración de tratamiento con certeza de evidencia baja. En base a ello, el grupo de trabajo, por mayoría de votos, concluyó que los efectos deseables e indeseables eran moderados.

Balance entre efectos deseables e indeseables: En base a lo anterior, el grupo de trabajo concluyó por mayoría que el balance entre efectos deseables e indeseables probablemente favorece a la intervención.

Certeza general de la evidencia: Para valorar la certeza de la evidencia global se tomó en cuenta la menor certeza de la evidencia de los desenlaces críticos, por ende, la certeza de la evidencia global fue considerada baja.

Nivel de innovación: se considera una tecnología sanitaria como innovadora si genera una mejora significativa 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 fue considerar a ribociclib + fulvestrant como una tecnología no innovadora debido a que la

certeza global de la evidencia fue baja.

Equidad: No se encontró evidencia sobre el impacto que el uso de ribociclib + fulvestrant podría tener sobre la equidad en salud. El grupo de trabajo consideró que el uso de la TS no requeriría de exámenes o dispositivos adicionales que impacten negativa o positivamente en la equidad, por ende, se concluyó que el tratamiento con ribociclib + fulvestrant probablemente no tenga impacto en la equidad.

Recursos necesarios (costos): El análisis de costos mostró que el uso de ribociclib + fulvestrant en la población descrita en la PICO genera un incremento en los costos por paciente de 253,098.98 soles más al año. Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo consideró que el uso de ribociclib + fulvestrant, en lugar de solo fulvestrant, genera costos extensos. El estudio de costo de enfermedad reportó que dar ribociclib + fulvestrant a pacientes mujeres post menopáusicas o varón con de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante, o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica y ECOG 0-1 genera un incremento en los costos por paciente de 253,098.98 soles más al año por cada paciente tratado. Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo consideró que el uso de ribociclib + fulvestrant, en lugar de solo fulvestrant, genera costos extensos.

Costo-efectividad: No se hallaron estudios de costo efectividad.

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACION

Considerando todo lo anteriormente expuesto, el grupo de trabajo formuló la siguiente recomendación clínica:

En mujeres post menopáusicas o varones, con cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante, o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica y ECOG 0-1, el grupo de trabajo recomienda el uso de ribociclib + fulvestrant (**recomendación a favor basada en una certeza global de evidencia baja**).

Consideraciones:

- Al existir evidencia de baja calidad, la IPRESS que utilice ribociclib + fulvestrant en la población especificada en esta ETS deberá generar evidencia sobre su efectividad clínica y remitirla a RENETS, anualmente. Esta información será utilizada en una reevaluación de la recomendación en un plazo de 2 años.
- Se debe tomar en cuenta que, la evidencia que justifica la recomendación no incluyó varones por lo que no se cuenta con evidencia directa para la recomendación del tratamiento en dicho segmento de la población

Comentario:

El Grupo de Trabajo emitió esta recomendación por mayoría. Los representantes de DPCAN, RON, instituciones solicitantes (IREN Norte, e INEN), y DGAIN manifestaron que, si bien los criterios se vendispersos en la tabla de evidencia a la decisión, se valora el hecho que hay necesidad clínica y que el balance de los efectos probablemente favorezca a la tecnología sanitaria sin disminuir la equidad. Asimismo, señalan que, según su experiencia clínica, los eventos adversos serios son manejables y que, si bien estos eventos adversos serios son de magnitud moderada, valoran más los beneficios que los daños; Sin embargo, los representantes de DIGEMID y de FISSAL estuvieron en desacuerdo debido a que la evidencia tenía falencias que disminuyeron su certeza. Además, mencionaron que es probable que la intervención pueda producir daños importantes dado que el intervalo de confianza del efecto en la sobrevida global cruzaba el valor de no efecto e incluía valores que denotaban un aumento del riesgo de muerte. Por ende, el grupo de trabajo consensuó que, al existir evidencia de baja calidad, la IPRESS que utilice ribociclib + fulvestrant en la población especificada en esta ETS deberá generar evidencia sobre su efectividad clínica y remitirla a RENETSA, anualmente. Esta información será utilizada en una reevaluación de la recomendación en un plazo de 2 años.

Justificación:

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance probablemente favorece la intervención	En base a la información presentada sobre la eficacia y seguridad, el Grupo de trabajo consideró por mayoría que el balance entre efectos deseables e indeseables probablemente favorece a la intervención.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como baja	La certeza global de la evidencia evaluada se consideró como baja, debido a que fue la certeza más baja de todos los desenlaces críticos evaluados.
Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales	La recomendación fue emitida valorando los desenlaces críticos: sobrevida global, calidad de vida, y eventos adversos serios. Todos corresponden a desenlaces críticos.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	No hay estudios	No se halló evidencia sobre costo-efectividad.

PALABRAS CLAVES: Ribociclib; Fulvestrant; Inhibidores CDK4/6; Cáncer de mama; Evaluación de la tecnología sanitaria

I INTRODUCCIÓN

I.1 Cuadro clínico

El cáncer de mama ocurre cuando existe un crecimiento desregulado de células en cualquier componente de la mama, aunque generalmente ocurre en los lóbulos. (1). Según el reporte de GLOBOCAN, en el 2022 se reportaron 2'296,840 casos nuevos de cáncer de mama en el mundo, posicionándose en el segundo lugar en la población general (9.4 % de los casos nuevos de cáncer) y en el primer lugar en la población femenina (11.5 % de los casos nuevos). En el Perú, se reportaron 7,797 casos nuevos; ocupando también el segundo lugar en la población general (10.7 % de los casos nuevos) y el primer lugar en la población femenina (12.3 % de los casos nuevos). Respecto a la mortalidad, en el 2022 ocurrieron 666,103 muertes en pacientes con cáncer de mama (6.8 % de las muertes en pacientes con cáncer) en el mundo y 1,951 (5.4% de las muertes en pacientes con cáncer) en Perú (2). Respecto a la carga de enfermedad, el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC) del Perú reportó que, en el 2019, por cada 1,000 habitantes, el cáncer de mama causó 39,139 años de vida saludable perdidos (AVISA); 9,049 años de vida vividos con discapacidad y 30,091 años de vida perdidos por muerte prematura (3).

Los factores asociados a la aparición del cáncer de mama son: la edad (a mayor edad, mayor riesgo de cáncer de mama), raza blanca, obesidad (especialmente en mujeres post menopáusicas), enfermedad benigna de la mama, densidad mamaria aumentada, uso de terapia hormonal o anticonceptivos, menarquia temprana o nuliparidad. Asimismo, existen factores familiares y genéticos (4). Al inicio de la enfermedad no hay signos o síntomas hasta que aparece una tumoración palpable en la mama. A partir de ahí, el signo más común es una tumoración indolora. Luego de ello, pueden aparecer nódulos linfáticos inflamados y de mayor tamaño de lo regular. En contraste, pueden aparecer manifestaciones menos comunes como la evidencia de descarga sanguinolenta a través de pezón, enrojecimiento, inflamación, deformidad mamaria o retracciones de pezones son menos comunes, pero su presencia es un indicador de malignidad mamaria y pueden ser más evidentes en estadios avanzados (1).

Respecto a los subtipos moleculares, el cáncer de mama positivo para el receptor de hormonas (HR+) y negativo para el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico

humano (HER2-) es el más frecuente. Así, en Estados Unidos se ha reportado que el 68% de los pacientes con cáncer de mama son HR+/HER2- (5). Finalmente, no se cuenta con evidencia sobre la prevalencia o incidencia de cáncer de mama HR+/HER2- en Perú.

I.2 Tecnología sanitaria

El ribociclib, también conocido como Kisqali®, es un inhibidor de las cinasas dependientes de ciclinas 4 (CDK4) y 6 (CDK6) que funcionan inhibiendo o bloqueando la actividad de dos enzimas, la CDK4 y la CDK6, y así controlan la multiplicación celular. Ambas enzimas se encuentran con frecuencia en cantidades altas en los tumores mamarios malignos, sobre todo en las que producen demasiados receptores hormonales (6). El ribociclib está indicado para ser usado en combinación con un inhibidor de aromatasa o con fulvestrant (7).

El fulvestrant, también comercializado en el Perú con los nombres comerciales Olvestran®, Fuvescord®, Favesan®, o Exeltrant®, es un antagonista competitivo de la unión de estrógenos al receptor de estrógenos. A comparación de los inhibidores de aromatasa, que funcionan al reducir el estrógeno disponible para las células de los tumores, el fulvestrant actúa al bloquear al estrógeno para que no se una a las células cancerosas (8). Está indicado en monoterapia y en combinación con palbociclib.

El ribociclib cuenta con autorización de comercialización en Europa, Estados Unidos y Perú. En Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó la comercialización del ribociclib para el tratamiento de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico con receptor hormonal (RH) positivo (+) y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo (-) como terapia endocrina inicial o seguida de progresión a terapia endocrina (7). Por otro lado, la *European Medicines Agency* (EMA) ha autorizado la comercialización del ribociclib para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor hormonal positivo (+) y HER2 negativo (-) en combinación con un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant como tratamiento endocrino inicial, o en mujeres que han recibido terapia endocrina previa (9). Ambas agencias hacen la aclaración de que el ribociclib debe ser utilizado junto con fulvestrant para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama con receptor hormonal positivo (+) y HER2 negativo (-) como terapia inicial de base endocrina en cáncer de mama

avanzado o metastásico, o después de la progresión de la enfermedad con terapia endocrina (7, 9). En contraste, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) de Perú; dispone de una ficha técnica registrada del ribociclib; Sin embargo, en dicha ficha técnica no se hace mención del uso combinado de ribociclib junto con fulvestrant. Ante ello, se decidió tomar de referencia las fichas técnicas reportadas por la FDA y EMA.

La dosis recomendada de ribociclib más fulvestrant es 600 mg de ribociclib (tres comprimidos recubiertos de 200 mg) una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento para completar un ciclo de 28 días. Cuando fulvestrant se administra con ribociclib, la dosis recomendada es de 500 mg en los días 1, 15, 29, y luego de ello, una vez al mes (7, 10).

Tabla 1. Costo de la tecnología sanitaria ribociclib + fulvestrant

Nombre de la TS/ presentación	Costo unitario (S/)	Dosis recomendada	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/) (*)
Ribociclib + fulvestrant	S/. 230.91 por cada tableta de Ribociclib	600 mg de ribociclib diario 21 días consecutivos	1082 unidades de Ribociclib	S/. 249,920.510
	S/.337 por ampolla de fulvestrant	+ 500 mg fulvestrant en los días 1, 15, 29, y luego una vez al mes	+ 36 ampollas de fulvestrant	+ S/. 12,260.37

(*) Obtenidos de CATPREC (Precio mínimo 2022)

I.3 Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) de la Red Prestacional Rebagliati de EsSalud y del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte, en el marco del numeral 13.5 del Reglamento de la Ley Nacional de Cáncer (Un paciente oncológico requiere su uso y el médico especialista tratante en el marco de la normatividad vigente, ha remitido la solicitud al CFT).

II OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, 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 + fulvestrant en pacientes adultos mujeres post menopaúsicas o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante, o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica, ECOG 0-1.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de la TS ribociclib + fulvestrant en pacientes adultos mujeres post menopaúsicas o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante, o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica, ECOG 0-1.

III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

III.1 Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO inicial formulada en la solicitud del CFT de los solicitantes se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2. Pregunta PICO inicial enviada por el CFT del solicitante

Población	Paciente adulto mujer post menopaúsica o varón con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), metastásico o recurrente loco-regional no tributario de tratamiento loco-regional, que: - Ha recibido hasta una línea de terapia en el contexto de enfermedad avanzada, o - Ha tenido una recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante. - ECOG 0-1
Intervención	Ribociclib 200 mg diario 21 días en 7 días off + Fulvestrant 500 mg IM, en el día 1 de un ciclo cada 28 días, con una dosis adicional en el día 5 del ciclo 1.
Comparador	Fulvestrant 500 mg IM, en el día 1 de un ciclo cada 28 días, con una dosis adicional en el día 5 del ciclo 1.
Desenlaces	Sobrevida Global; Sobrevida libre de progresión, calidad de vida y eventos adversos.

Luego de evaluar la propuesta inicial de pregunta PICO para identificar posibles dudas o controversias, se realizó una reunión técnica para ajustar la pregunta PICO. En esta reunión

se contó con la participación del médico especialista de la solicitud proveniente de Red Prestacional Rebagliati, representantes del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte, la representante del CFT, y médicos especialistas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 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). Asimismo, se recogieron los puntos de vista, perspectivas, valores y preferencias de los pacientes sobre los desenlaces considerados en la pregunta clínica mediante la participación de la paciente de iniciales Z.E.G.O. Finalmente, en base a la revisión de la literatura, puntos de vista del paciente, y la participación de los asistentes a la reunión técnica, se formuló la propuesta final de la pregunta PICO a evaluar (ver Tabla 3).

Tabla 3. Pregunta PICO validada para la ETS-EMC

Población	Pacientes adultos mujeres post menopaúsicas o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante, o progresión a la primera línea de terapia endocrina (*) para enfermedad metastásica, ECOG 0-1.
Intervención	Ribociclib+ fulvestrant (†)
Comparador	Fulvestrant
Desenlaces	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Calidad de vida • Eventos adversos serios <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos de grado 3 <p>De importancia limitada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida libre de progresión

*Anastrozol o tamoxifeno.

† Dosis de ribociclib: 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. Según la ficha técnica de DIGEMID el tratamiento debe continuar mientras el paciente obtenga beneficio clínico de la terapia o hasta que se presente una toxicidad inaceptable. Dosis de fulvestrant: La dosis recomendada es 500 mg a intervalos de una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial.

Respecto a la pregunta PICO validada para la ETS-EMC, es importante resaltar que el comparador presentado en la solicitud no se encuentra en el PNUME, pero, está disponible en centros de atención especializada como INEN e IREN debido a un financiamiento provisional proveniente de la Estrategia Nacional Prevención y Control de Cáncer. En

contraste, fulvestrant no está disponible en establecimientos de EsSalud. En este sentido, el tratamiento disponible en el PNUME es repetir la terapia endocrina con otro agente, es decir, una segunda línea de terapia endocrina; Sin embargo, el grupo de trabajo acordó mantener fulvestrant como comparador, dado que es una terapéutica descrita como alternativa en guías de práctica clínica, tomando en cuenta que su accesibilidad es limitada para la población de la PICO en nuestro contexto.

III.2 Graduación de los desenlaces

Una vez definida la pregunta PICO, se procedió a establecer 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 (11). Así, cada desenlace fue calificado como crítico, importante o de importancia limitada, según correspondía (ver Tabla 4).

Tabla 4. Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE

	Nombre	Importancia
Desenlaces	Sobrevida global	Crítico
	Calidad de vida	Crítico
	Eventos adversos serios	Crítico
	Eventos adversos de grado 3	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 + fulvestrant para la población objetiva descrita en la PICO validada (Tabla 3), se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Medline (a través de PubMed) y EMBASE que incluyó términos de lenguaje controlado y términos libres. La fecha de búsqueda fue el 2 de octubre de 2023.

Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el

Anexo 1.

B. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

Primero, se buscaron publicaciones de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase 3 y Revisiones sistemáticas (RS) de ECA, en los que se haya comparado el uso de ribociclib + fulvestrant en comparación con fulvestrant en la población mencionada en la PICO (Tabla 3). En caso de que no se encontraran estudios con dichos diseños que respondan la PICO validada, se procedió a buscar estudios observacionales comparativos que respondan a la PICO.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los resultados de estudios que hayan sido publicados como cartas al editor, resúmenes de congresos u otros formatos de reporte breve. También se excluyeron aquellas publicaciones que solo informaron resultados de análisis de subgrupos que no eran de interés para esta ETS-EMC.

C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor en la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>). Primero, se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando dicha plataforma electrónica. Luego, se procedió con la fase inicial de la selección mediante la lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase inicial. 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.

Finalmente, se extrajeron los datos necesarios para reportar las características de la población incluida y realizar las tablas de resumen de la evidencia GRADE (11). La síntesis de la evidencia se realizó de manera descriptiva.

D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La valoración de la calidad y/o riesgo de sesgo fue realizada por un solo evaluador metodológico utilizando las siguientes herramientas metodológicas en caso correspondan: *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews - 2* (AMSTAR 2) (12) para la evaluación de la calidad de RSy el instrumento *Risk of Bias* (RoB) de la Colaboración Cochrane para evaluar la evaluación desesgos de los ECA (13).

E. Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones fue determinada por un evaluador siguiendo la metodología GRADE (11).

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 fue 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 determinó la certeza global de la evidencia. La interpretación de los niveles de certeza de evidencia se detalla 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
Certeza del resultado de un desenlace	
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, estamos seguros que ...”
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, probablemente ...”
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, podría ser que ...”
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, la evidencia es muy incierta sobre ...”

Certeza global de una recomendación para ETS-EMC	
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.

F. Evaluación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos del uso de ribociclib + fulvestrant comparado con solo fulvestrant, se sustentan en la magnitud absoluta del efecto (sea de beneficio o daño) y la certeza de la evidencia de los desenlaces críticos. Por ello, el Grupo de Trabajo estableció tres umbrales clínicos para cada desenlace crítico para diferenciar entre magnitudes de efecto trivial, pequeño, moderado y grande. Los umbrales se establecieron en base a diferencias mínimas importantes antes de la presentación de la evidencia sobre los desenlaces críticos para evitar cualquier influencia sobre las decisiones de los integrantes del Grupo de Trabajo.

Para identificar las diferencias mínimas importantes se realizó una búsqueda sistemática de estudios en Medline (a través de PubMed) que determinan estas diferencias para los desenlaces críticos en la población de interés para la presente ETS o en poblaciones similares. La estrategia se presenta en el anexo 1b.

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 realizó una búsqueda de evidencia científica en las bases de datos Medline (vía PubMed) y Scielo acerca del valor o importancia relativa que la población objetivo de la presente ETS-EMC otorga a los desenlaces descritos en la pregunta PICO. La fecha de búsqueda fue el 10 de octubre de 2023. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el anexo 1c. Solo fueron elegibles aquellos estudios que presentaran información cualitativa o cuantitativa acerca del valor que los pacientes pertenecientes a la población objetivo de la presente ETS-EMC les asignan a los desenlaces de interés descritos en la pregunta PICO; y que hayan sido publicados en inglés o español, sin restricciones por fecha de publicación.

Adicionalmente, se realizó una entrevista con un paciente que cumple la condición de interés. Previo consentimiento del paciente, el equipo metodológico inició la entrevista en donde se indagó respecto a los puntos de vista y perspectivas sobre su condición médica, así como los valores y preferencias de los resultados esperados con el tratamiento.

IV.3 Recursos necesarios (Costos)

Para la estimación de los recursos necesarios en las ETS-EMC para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo se utilizó la metodología de los estudios de costos de enfermedad (COI, por sus siglas en inglés) adaptada a lo requerido en la Resolución Jefatural N°243-2022-J-OPE/INS. **(Figura 1)**. Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año; con estimación de costos *bottom-up*; enfoque epidemiológico de prevalencia. No se aplicaron los índices inflacionarios ni la tasa de descuento; tampoco se realizó un análisis de sensibilidad. A continuación, se describen los pasos del análisis realizado:

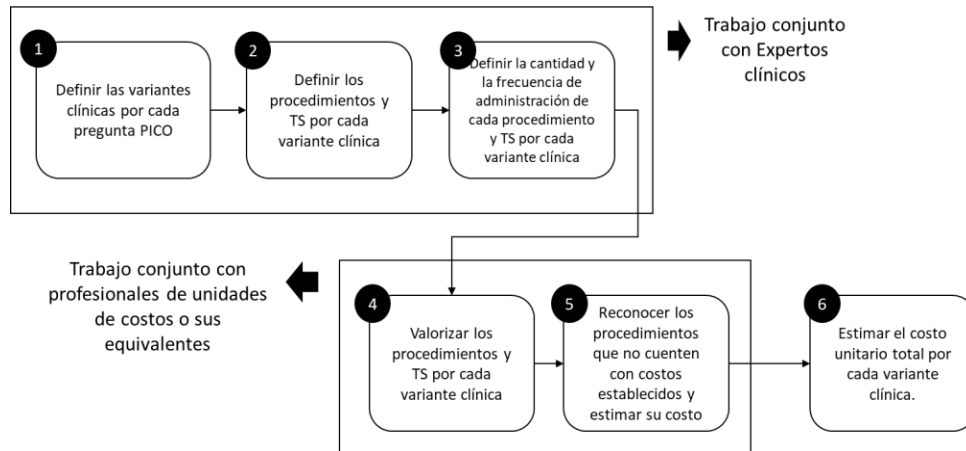
- **Paso 1:** Se conceptualizó los diferentes estados de la Enfermedad de la población de la PICO definida mediante la revisión de las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA e IREN Norte y se complementó con la 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 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, INEN e IREN Norte 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 de 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 costeadada 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 costeadado 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-EMC. También, se procedió a recolectar información de fuentes secundarias de páginas oficiales de MINSA, SIS-FISSAL, ESSALUD, FFAA, PNP u otro.

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



IV.4 Costo-efectividad

Para informar la valoración del criterio de recursos necesarios (costos) y costo-efectividad, se hizo una búsqueda en el repositorio de evaluaciones económicas de la DIGEMID del Perú, la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y las páginas institucionales de organismos evaluadores de tecnología sanitaria de Colombia, Brasil, Argentina y Chile. Adicionalmente se elaboró una estrategia de búsqueda en Medline (a través de PubMed). La fecha de búsqueda fue el 13 de octubre de 2023.

Se seleccionaron aquellos reportes de evaluaciones económicas de costo-efectividad que hayan comparado el uso de ribociclib + fulvestrant versus solo fulvestrant en la población descrita en la PICO validada; ya sea que éstas hayan sido realizadas en el Perú o en países de Latinoamérica y el Caribe. Un revisor realizó la lectura crítica de los estudios identificados aplicando la herramienta “Estándares Consolidados de Reporte de Evaluaciones Económicas Sanitarias: adaptación al español de la lista de comprobación CHEERS 2022” (14).

IV.5 Identificación de la evidencia para 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 los siguientes documentos:

- Publicación resultados del reciente “Estudio de Carga de Enfermedad, Perú, 2019” realizado por el CDC de Perú.
- La página web interactiva de *Institute for Health Metrics and Evaluation - GBD Compare* y se buscó los datos de AVAD para la población peruana.
- GLOBOCAN. *International Agency for Research on Cancer*. Organización Mundial de la Salud.

Para la evaluación de necesidad clínica, se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial N°1361-2018-MINSA y la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas.

Para informar el impacto en la equidad en salud de la tecnología sanitaria en evaluación, se construyó una estrategia de búsqueda en Medline (vía PubMed). La fecha de búsqueda fue el 12 de octubre de 2023. La estrategia de búsqueda está descrita en el anexo 1d.

V RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados de la evaluación multicriterio para la comparación de ribociclib + fulvestrant versus solo fulvestrant para pacientes adultos mujeres postmenopáusicas o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante, o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica, ECOG 0-1.

Es importante mencionar que la solicitud provino de dos instituciones; sin embargo, la IPRESS de la Red Prestacional Rebagliati de EsSalud decidió no participar de los diálogos deliberativos. Asimismo, se contó con la presencia de especialistas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en la reunión de deliberación. Cabe resaltar que los votos del INEN e IREN-Norte fueron contados como uno solo.

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

Actualmente, la guía de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (15), recomienda el uso de inhibidores de CDK4/6 en la población objetivo de la presente ETS-EMC; sin embargo, versiones anteriores de la guía recomendaban el uso de otro tipo de inhibidor de aromatasa o fulvestrant como tratamiento de segunda línea en caso de progresión o recurrencia al tratamiento con algún inhibidor de aromatasa (16). Según lo reportado por el PNUME, solo se tiene acceso a un tipo de inhibidor de aromatasa (anastrozol) que es usado en primera línea y no se cuenta con otra opción de inhibidor de aromatasa. Por otro lado, el fulvestrant no se encuentra en el PNUME y solo ha sido adquirido por los institutos oncológicos nacionales de forma excepcional a través del DPCAN.

En base a esta información, todos los miembros del Grupo de trabajo (RON, FISSAL, instituciones solicitantes [IREN Norte e INEN], DPCAN, DGAIN y DIGEMID) concluyeron, por unanimidad, que la población descrita en la PICO de la presente ETS-EMC no cuenta con alternativas de tratamiento; por lo tanto, hay necesidad clínica no cubierta.

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

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

La búsqueda de evidencia identificó una RS que incluía un ECA para responder a la PICO validada (17); Sin embargo, se decidió no utilizar dicha RS como cuerpo de evidencia debido a que los autores no reportaban resultados para todos los desenlaces de interés. En consecuencia, se decidió realizar una búsqueda de ECA para la PICO de interés.

Producto de la búsqueda de ECA, se identificaron 125 registros, de los cuales solo se incluyó un ECA (MONALEESA-3), el cual también fue incluido en la RS mencionada previamente. EIECA MONALEESA-3 cuenta con 5 publicaciones (18-22) y evaluó el uso de ribociclib + fulvestrant en comparación con placebo + fulvestrant en mujeres post menopáusicas con de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante, o progresión

a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica y ECOG 0-1. Esta población se aproxima a la población objetivo de la presente ETS-EMC; diferenciándose en que no incluyó varones con la condición de interés. Los detalles de la búsqueda y selección de la evidencia se encuentran en los anexos 1 y 2.

B. Características de los estudios identificados

MONALEESA-3

Slamon et al 2018 (21); Slamon et al 2020 (20); Fasching et al 2020 (18); Slamon et al 2021(22); Neven et al 2023 (19)

Es un ECA de fase 3 realizado en 30 países. El estudio incluyó a mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama HR positivo (+) y HER-2 negativo (-) avanzado (metastásico o con recurrencia loco regional sin posibilidad de tratamiento curativo). Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

A) Pacientes nunca antes tratados para enfermedad metastásica:

- i. Pacientes con recaída > 12 meses después de completar la terapia endocrina(neo)adyuvante sin tratamiento posterior para la enfermedad avanzada/metastásica; o
- ii. Pacientes con enfermedad avanzada/metastásica de novo (sin exposición previa a terapia endocrina).

B) Los pacientes que recibieron hasta 1 línea de tratamiento para enfermedad metastásica/avanzada:

- i. Pacientes con recaída dentro de los 12 meses posteriores a la finalización de la terapia endocrina (neo)adyuvante, sin tratamiento posterior para la enfermedad avanzada/metastásica; o
- ii. Pacientes con recaída > 12 meses desde la finalización de la terapia endocrina (neo)adyuvante y que progresó durante o después del tratamiento endocrino posterior para la enfermedad avanzada/metastásica; o
- iii. Pacientes con enfermedad avanzada/metastásica en el momento del diagnóstico que progresó durante o después de la terapia endocrina para la enfermedad avanzada/metastásica sin tratamiento (neo) adyuvante previo para la enfermedad temprana.

Las características principales del estudio se detallan en la Tabla 6.

Tabla 6. Características de los estudios incluidos

	MONALEESA-3 Slamon et al 2018 (21); Slamon et al 2020 (20); Fasching et al 2020 (18); Slamon et al 2021 (22); Neven et al 2023 (19)
Registro	NCT024222615
Diseño / fase	ECA Fase 3
Lugar / periodo de estudio de enrolamiento	174 sedes en 30 países. No especifica los países participantes / Enrolamiento de junio de 2015 a junio de 2016.
Participantes	<p>726 pacientes</p> <p><u>Grupo intervención n=484:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediana y rango de edad: 63 [31-89] • ECOG estadio de 0: 64% • ECOG estadio de 1: 35.7% • Raza blanca: 83% • Terapia endocrina previa <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sin terapia endocrina previa: 49.2% ▪ Hasta 1 línea de terapia endocrina previa: 48.8% • Contexto de terapia endocrina previa <ul style="list-style-type: none"> ▪ (Neo)adyuvante: 59.7% ▪ Avanzado: 22.7% • Cantidad de tumores metastásicos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0: 0.4% ▪ 1: 31.2% ▪ 2: 32.2% ▪ 3: 23.6% ▪ 4: 7.9% ▪ ≥5: 4.8% <p><u>Grupo comparador n=242:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediana y rango de edad: 63 [34–86] • ECOG estadio de 0: 65.3% • ECOG estadio de 1: 34.3% • Raza blanca: 88% • Terapia Endocrina previa <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sin terapia endocrina previa: 53.3% ▪ Hasta 1 línea de terapia endocrina previa: 45% • Contexto de terapia endocrina previa <ul style="list-style-type: none"> ▪ (Neo)adyuvante: 58.7% ▪ Avanzado: 16.5% • Cantidad de tumores metastásicos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0: 0% ▪ 1: 30.2% ▪ 2: 31.4% ▪ 3: 19.8% ▪ 4: 14%

	MONALEESA-3 Slamon et al 2018 (21); Slamon et al 2020 (20); Fasching et al 2020 (18); Slamon et al 2021 (22); Neven et al 2023 (19)
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 5: 4.1%
Intervención	Ribociclib (600 mg por vía oral al día; 3 semanas de tratamiento, 1 semana de descanso) más fulvestrant (500 mg por vía intramuscular el día 1 de cada ciclo de 28 días, con una dosis adicional el día 15 del ciclo 1)
Comparador	Placebo más fulvestrant (500 mg por vía intramuscular el día 1 de cada ciclo de 28 días, con una dosis adicional el día 15 del ciclo 1)
Desenlaces reportados	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global (media 56.3 meses) • Calidad de vida (hasta 15 ciclos) • Efectos adversos (30 días después de última administración)
Financiamiento	Novartis Pharmaceuticals

ECA: ensayo clínico aleatorizado; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

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

MONALEESA-3

Slamon et al 2018 (21); Slamon et al 2020 (20); Fasching et al 2020 (18); Slamon et al 2021(22); Neven et al 2023 (19)

La aleatorización fue estratificada según la presencia o ausencia de metástasis en pulmones o hígado, y según el antecedente de terapia endocrina previa. La aleatorización se realizó través de un proveedor externo (*Interactive Response Technology*). El estudio utilizó el principio de intención de tratar y se evaluó la seguridad en pacientes que recibieron al menos una vez el tratamiento, antes de que la enfermedad progresara.

Los participantes, personal e investigadores estuvieron cegados. Se usó un placebo idéntico a la droga en evaluación en cuanto a la paquetería, etiquetado, horario de administración y apariencia. El cegamiento no se rompió hasta el final del estudio, pero pudo ser roto solo por motivos de emergencia señalados en el protocolo.

En caso de progresión de la enfermedad, los participantes que progresaron pudieron acceder a otros tratamientos. En este sentido, al análisis final, el 30% de participantes del grupo placebo que progresaron recibieron algún inhibidor de CDK4/6 (palbociclib, ribociclib o abemaciclib). En contraste, el 14% de participantes del grupo que recibía ribociclib más fulvestrant que progresaron recibieron otro inhibidor de CDK5/6 diferente a ribociclib.

El estudio fue financiado por la misma farmacéutica que comercializa la droga evaluada (Novartis Pharmaceuticals), la cual estuvo involucrada en la recolección y análisis de datos.

En base a lo anterior, se consideró que el riesgo de sesgo fue incierto para el desenlace de supervivencia global y bajo para los desenlaces de calidad de vida, eventos adversos serios, y eventos adversos de grado 3. Si bien los procesos de aleatorización y ocultamiento de la asignación tuvieron bajo riesgo de sesgo, se reportó que la frecuencia de participantes con 4 tumores metastásicos fue el doble en el grupo placebo + fulvestrant en comparación al grupo ribociclib + placebo, este desbalance no se consideró lo suficientemente crítico para incrementar el riesgo de sesgo en los dominios correspondientes a la aleatorización. En adición, se reportó que los pacientes recibieron tratamiento con alguno de los CDK4/6 disponibles (palbociclib, ribociclib, o abamaciclib) ante la progresión de la enfermedad. En este sentido, es incierto en qué grado el efecto observado se debe sólo al uso de ribociclib más fulvestrant y no al uso de los otros CDK4/6.

Los resultados de las evaluaciones se encuentran en el anexo 4a.

D. Principales resultados

1. Sobrevida Global

Para este desenlace, el estudio preespecificó un máximo de cuatro análisis: tres análisis interinos y un análisis final. Para la presente ETS-EMC se tomó en cuenta el análisis final reportado en el artículo de Slamon et al 2021 (22). Asimismo, el estudio aborda una población más amplia que la descrita en la PICO validada. Por ello, se consideró tomar en cuenta los resultados reportados para el subgrupo que recibió terapia de segunda línea, el cual se aproxima a la población objetivo de la presente ETS-EMC. Los participantes pertenecientes a este subgrupo incluían los

siguientes:

- i. Pacientes con recaída dentro de los 12 meses posteriores a la finalización de la terapia endocrina (neo)adyuvante, sin tratamiento posterior para la enfermedad avanzada/metastásica; o
- ii. Pacientes con recaída > 12 meses desde la finalización de la terapia endocrina (neo)adyuvante y progresó durante o después del tratamiento endocrino posterior para la enfermedad avanzada/metastásica; o
- iii. Pacientes con enfermedad avanzada/metastásica en el momento del diagnóstico que progresó durante o después de la terapia endocrina para la enfermedad avanzada/metastásica sin tratamiento (neo) adyuvante previo para la enfermedad temprana.

Slamon et al 2021 reportaron los resultados del análisis final a una mediana de seguimiento de 56 meses para este desenlace. La mortalidad fue de 56.5% (134/237) y 67.3% (74/110) en el grupo que recibió ribociclib + fulvestrant y placebo + fulvestrant, respectivamente. La Razón de Hazards (HR) fue de 0.78 (IC 95%: 0.59 a 1.04). La certeza de evidencia fue considerada baja, habiendo penalizado 2 niveles por imprecisión muy seria debido a que el IC 95% atraviesa el valor clínico mínimamente relevante y el valor de no efecto llegando o evidenciar daño. Extrapolando los resultados a la PICO de la presente ETS-EMC, esto quiere decir que en pacientes adultos mujeres post menopáusicas o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica, ECOG 0-1, al brindar ribociclib + fulvestrant en lugar de brindar solo fulvestrant, podría ser que evitemos 9 muertes menos por cada 100 personas (IC 95%: -19 a + 1) a una mediana de seguimiento de 56 meses; no obstante, como el intervalo de confianza cruza el valor neutro, esta diferencia no es estadísticamente significativa y, en consecuencia, no es posible rechazar la hipótesis nula de que la supervivencia global es igual entre los grupos. Esto se traduce en que es posible que el efecto real se aproxime al estimado en el estudio, pero es probable que sea sustancialmente diferente.

En adición, la mediana del tiempo de sobrevida fue de 39.7 (IC 95%: 37.4 a 49.9) y 33.7 (IC 95%: 27.8 a 41.3) meses en el grupo que recibió ribociclib + fulvestrant y placebo + fulvestrant, respectivamente. La diferencia de medianas fue calculada por el grupo metodológico y se determinó en + 6 meses (IC 95% -3.12 a +15.12). La certeza de la evidencia fue considerada baja por los motivos previamente mencionados. Extrapolando los resultados a la PICO de la presente ETS-EMC, esto quiere decir que en pacientes adultos mujeres post menopaúsicas o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica, ECOG 0-1, al brindar ribociclib + fulvestrant en lugar de brindar solo fulvestrant, podría ser que la mediana de supervivencia sea de 6 meses más (IC 95%: - 3.12 a +15.12) a una mediana de seguimiento de 56 meses; no obstante, como el intervalo de confianza cruza el valor neutro, esta diferencia no es estadísticamente significativa y, en consecuencia, no es posible rechazar la hipótesis nula de que la mediana del tiempo de sobrevida es igual entre los grupos. Esto se traduce en que es posible que el efecto real se aproxime al estimado en el estudio, pero es probable que sea sustancialmente diferente.

2. **Calidad de Vida**

Fasching et al 2020 (18) reportó la calidad de vida medida con la escala EORTC QLQ-C30 para todos los participantes y no para el subgrupo de interés. Por ende, se reporta los resultados globales.

El cambio de la calidad de vida desde la medición basal al ciclo 15 fue +5.5 puntos (IC 95%:

2.48 a 8.52) en el grupo que recibió ribociclib + fulvestrant y +5.1 puntos (IC 95%: 0.99 a 9.21) en el grupo que recibió placebo + fulvestrant. La diferencia de medias de este cambio en la calidad de vida entre los grupos (diferencia de diferencias) fue: +0.4 puntos (IC 95%: -

4.68 a 5.48). La certeza de evidencia fue considerada como moderada, habiéndose penalizado un nivel debido a evidencia indirecta ya que el 50% de la población no corresponde a la población de interés. Extrapolando los resultados a la PICO de la presente ETS-EMC, esto quiere decir que en pacientes mujeres post menopaúsicas con de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia

endocrina adyuvante o neoadyuvante, o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica y ECOG 0-1, la combinación de ribociclib + fulvestrant en lugar de brindar solo fulvestrant, probablemente la calidad de vida se incrementa 0.4 puntos más (IC 95%: -4.68 a +5.48) al término del ciclo 15 de tratamiento. No obstante, como el intervalo de confianza cruza el valor neutro, esta diferencia no es estadísticamente significativa y, en consecuencia, no es posible rechazar la hipótesis nula de que la calidad de vida es igual entre los grupos. Esto se traduce en que lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en el estudio, pero es posible que sea sustancialmente diferente.

3. Eventos adversos serios

El estudio no reportó resultados por subgrupos, por lo que se tomó en cuenta el resultado global. Para ello, se complementó la información del ECA MONALEESA-3 (NCT02422615) con lo reportado en el portal ClinicalTrials.gov.

La incidencia de eventos adversos serios fue 28.6% (138/483) en el grupo que recibió ribociclib + fulvestrant y de 16.6% (40/241) en el grupo que recibió placebo + fulvestrant a un seguimiento de 30 días después de finalizado el tratamiento. La razón de prevalencia (RR) fue de 1.72 (IC 95%: 1.25 a 2.36). La certeza de evidencia fue considerada baja, habiéndose penalizado un nivel debido a evidencia indirecta seria ya que el 50% de la población no corresponde a la población de interés, y se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria debido a que el IC atraviesa el umbral de daño mínimamente relevante. Extrapolando los resultados a la PICO de la presente ETS-EMC, esto quiere decir que en pacientes adultos mujeres post menopáusicas o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica, ECOG 0-1, al brindar ribociclib + fulvestrant en lugar de brindar solo fulvestrant, podría ser que causemos 12 casos más de eventos adversos serios por cada 100 personas (IC 95%: +4.1 a + 22.6) a una mediana de seguimiento de 30 días después de término de tratamiento. Esto se traduce en que es posible que el efecto real se aproxime al estimado en el estudio, pero es probable que sea sustancialmente diferente.

4. **Eventos adversos:**

El estudio no reportó resultados por subgrupos, por lo que se tomó en cuenta el resultado global. Se tomó en cuenta el artículo de Slamon et al 2018 (21) y de Slamon et al 2021 (22).

Neutropenia grado 3:

La incidencia de neutropenia grado 3 fue 50.7% (245/483) en el grupo que recibió ribociclib + fulvestrant y de 0.8% (2/241) en el grupo que recibió placebo + fulvestrant a un seguimiento de 30 días después de término de tratamiento. La razón de prevalencia (RR) fue de 68.98 (IC 95%: 17.3 a 274). La certeza de evidencia fue considerada moderada, habiéndose penalizado un nivel debido a evidencia indirecta ya que el 50% de la población no corresponde a la población de interés. Extrapolando los resultados a la PICO de la presente ETS-EMC, esto quiere decir que en pacientes adultos mujeres post menopaúsicas o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica, ECOG 0-1, al brindar ribociclib + fulvestrant en lugar de brindar solo fulvestrant, probablemente causemos 56 casos más de neutropenia grado 3 por cada 100 personas (IC 95%: +13.5 a + 100) a una mediana de seguimiento de 30 días después de término de tratamiento. Esto se traduce en que lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en el estudio, pero es posible que sea sustancialmente diferente.

Leucopenia grado 3:

La incidencia de leucopenia grado 3 fue 16.4% (79/483) en el grupo que recibió ribociclib + fulvestrant y de 0% (0/241) en el grupo que recibió placebo + fulvestrant a un seguimiento de 30 días después de término de tratamiento. La razón de prevalencia (RR) no pudo ser calculada. La certeza de evidencia fue considerada moderada, habiéndose penalizado un nivel debido a evidencia indirecta ya que el 50% de la población no corresponde a la población de interés. Extrapolando los resultados a la PICO de la presente ETS-EMC, esto quiere decir que en pacientes adultos mujeres post menopaúsicas o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina

adyuvante o neoadyuvante o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica, ECOG 0-1, al brindar ribociclib + fulvestrant en lugar de brindar solo fulvestrant, probablemente haya 16 más casos de leucopenia grado 3 por cada 100 personas a una mediana de seguimiento de 30 días después de término de tratamiento (IC 95% no pudo ser calculado). Esto se traduce en que lo más probable es que el verdadero efecto sea diferente del estimado en el estudio. Esta evidencia fue considerada para la valoración de los criterios de efectos indeseables

Infecciones grado 3:

La incidencia de infecciones grado 3 fue 8.1% (39/483) en el grupo que recibió ribociclib + fulvestrant y de 4.1% (10/241) en el grupo que recibió placebo + fulvestrant a un seguimiento de 30 días después de término de tratamiento. La razón de prevalencia (RR) fue de 1.95 (IC 95%: 0.99 a 3.83). La certeza de evidencia fue considerada baja, habiéndose penalizado un nivel debido a evidencia indirecta ya que el 50% de la población no corresponde a la población de interés. Además, se decidió disminuir un nivel de evidencia por imprecisión seria debido a que el IC 95% atraviesa uno de los dos puntos de corte de imprecisión (0.75 o 1.25). Extrapolando los resultados a la PICO de la presente ETS-EMC, esto quiere decir que en pacientes adultos mujeres post menopáusicas o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica, ECOG 0-1, al brindar ribociclib + fulvestrant en lugar de brindar solo fulvestrant, probablemente causemos 4 casos más de infecciones grado 3 por cada 100 personas (IC 95%: 0 a +11.7) a una mediana de seguimiento de 30 días después de término de tratamiento. No obstante, como el intervalo de confianza cruza el valor neutro, esta diferencia no es estadísticamente significativa y, en consecuencia, no es posible rechazar la hipótesis nula de que la incidencia de infecciones grado 3 es igual entre los grupos. Esto se traduce en que es posible que el efecto real se aproxime al estimado en el estudio, pero es probable que sea sustancialmente diferente.

Diarrea grado 3:

La incidencia de diarrea grado 3 fue 0.6% (3/483) en el grupo que recibió ribociclib + fulvestrant y de 0.8% (2/241) en el grupo que recibió y placebo + fulvestrant a un seguimiento de 30 días después de término de tratamiento. La razón de prevalencia (RR) fue de 0.75 (IC 95%: 0.13 a 4.45). La certeza de evidencia fue considerada muy baja, habiéndose penalizado un nivel de evidencia debido a evidencia indirecta seria ya que el 50% de la población no corresponde a la población de interés. Además, se decidió disminuir dos niveles de evidencia por imprecisión seria debido a que el IC 95% atraviesa los dos puntos de corte de imprecisión (0.75 y 1.25). Extrapolando los resultados a la PICO de la presente ETS-EMC, esto quiere decir que en pacientes adultos mujeres post menopaúsicas o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica, ECOG 0-1, al brindar ribociclib + fulvestrant en lugar de brindar solo fulvestrant, la evidencia es muy incierta sobre el efecto en la ocurrencia de diarrea de grado 3. Esto se traduce en que lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en el estudio.

E. Tablas de evidencia GRADE

<p>Población: Pacientes post menopáusicas o varón con de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante, o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica y ECOG 0-1.</p> <p>Intervención: Ribociclib + fulvestrant</p> <p>Comparador: Placebo + fulvestrant</p> <p>Autores: Naysha Becerra-Chauca</p> <p>Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global: ECA MONALEESA-3, publicación de Slamon et al 2021, última actualización • Calidad de Vida: ECA MONALEESA-3, publicación de Fasching et al 2020 • Eventos adversos serios: ECA MONALEESA-3, revisado en ClinicalTrials NCT02422615, última actualización • Eventos adversos grado 3: ECA MONALEESA-3, publicaciones de Slamon et al 2018; Slamon et al 2021, última actualización 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: Ribociclib + fulvestrant	Comparación: Placebo + fulvestrant	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación*
Sobrevida global (seguimiento: media de 56 meses)	CRÍTICO	1 ECA (n=347)	Incidencia :134/237 (56.5%)	Incidencia: 74/110 (67.3%)	HR: 0.78 (0.59 a 1.04)	-9% (-19% a +1%) 9 menos por cada 100 (de 19 menos a 1 más)	⊕⊕○○ BAJA ^a	En pacientes adultos mujeres post menopáusicas o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después

			<p>Mediana: 39.7 meses (IC 95%: 37.4 a 49.9)</p>	<p>Mediana: 33.7 meses (IC 95%: 27.8 a 41.3)</p>	-	<p>DM: +6 meses (-3.12 a +15.12) (*) (**)</p>	<p>de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica, ECOG 0-1, al brindar ribociclib + fulvestrant en lugar de brindar solo fulvestrant, podría ser que evitemos 9 muertes menos por cada 100 personas (IC 95%: -19 a + 1) a una mediana de seguimiento de 56 meses ; no obstante, como el intervalo de confianza cruza el valor neutro, esta diferencia no es estadísticamente significativa y, en consecuencia, no es posible rechazar la hipótesis nula de que la sobrevida global es igual entre los grupos. Esto se traduce en que es posible que el efecto real se aproxime al estimado en el estudio, pero es probable que sea sustancialmente diferente.</p> <p>En adición, podría ser que la mediana del tiempo de sobrevida sea de 6 meses más (IC 95% -3.12 a 15.12) a una mediana de seguimiento de 56 meses; no obstante, como el intervalo de confianza cruza el valor neutro, esta diferencia no es estadísticamente significativa y, en consecuencia, no es posible rechazar la hipótesis nula de que la mediana del tiempo de sobrevida es igual entre los grupos. Esto se traduce en que es posible que el efecto real se aproxime al estimado en el estudio, pero es probable que sea sustancialmente diferente.</p>
--	--	--	--	--	---	--	--

<p>Calidad de Vida según Puntaje de EORTC QLQ-C30 global health status (seguimiento: cambio de línea base hasta ciclo 15 de tratamiento)</p>	<p>CRÍTICO</p>	<p>1 ECA (n=726)</p>	<p>Dif Media: +5.5 (IC 95%: 2.48 a 8.52) (*) (**)</p>	<p>Dif Media: +5.1 (IC 95%: 0.99 a 9.21) (*) (**)</p>	<p>-</p>	<p>DD: +0.4 puntos (-4.68 a +5.48) (*) (**)</p>	<p>⊕⊕⊕○ MODERADA^b</p>	<p>En pacientes adultos mujeres post menopáusicas o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica, ECOG 0-1, al brindar ribociclib + fulvestrant en lugar de brindar solo fulvestrant, es probable el cambio en el puntaje de calidad de vida sea 0.4 puntos más (IC 95%: -4.68 a 5.48) puntos al final del seguimiento al ciclo 15. No obstante, como el intervalo de confianza cruza el valor neutro, esta diferencia no es estadísticamente significativa y, en consecuencia, no es posible rechazar la hipótesis nula de que la calidad de vida es igual entre los grupos. Esto se traduce en que lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en el estudio, pero es posible que sea sustancialmente diferente.</p>
--	----------------	----------------------	---	---	----------	--	--------------------------------------	--

<p>Eventos adversos serios (seguimiento: 30 días después del término del tratamiento)</p>	<p>CRÍTICO</p>	<p>1 ECA (n=724)</p>	<p>138/483 (28.6%)</p>	<p>40/241 (16.6%)</p>	<p>RR: 1.72 (1.25 a 2.36) (*)</p>	<p>+12% (+4.1% a +22.6%) 12 más por cada 100 (de 4 más a 22.6 más)</p>	<p>⊕⊕○○ BAJA^{b,c}</p>	<p>En pacientes adultos mujeres post menopáusicas o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica, ECOG 0-1, al brindar ribociclib + fulvestrant en lugar de brindar solo fulvestrant, podría ser que haya 12 eventos adversos serios más por cada 100 personas (IC 95%: +4.1% a +22.6%) a una mediana de seguimiento de 30 días después del término del tratamiento. Esto se traduce en que es posible que el efecto real se aproxime al estimado en el estudio, pero es probable que sea sustancialmente diferente.</p>
<p>Eventos adversos de grado 3 - Neutropenia Grado3 (seguimiento: 30días después del término de tratamiento)</p>	<p>IMPORTANTE</p>	<p>1 ECA (n=724)</p>	<p>245/483 (50.7%)</p>	<p>2/241 (0.8)</p>	<p>RR: 68.98 (17.3 a 274) (*)</p>	<p>+56.4% (+13.5% a +100%) 56.4 más por cada 100 (de 13.5 más a 100 más)</p>	<p>⊕⊕⊕○ MODERAD A^b</p>	<p>En pacientes adultos mujeres post menopáusicas o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica, ECOG 0-1, al brindar ribociclib + fulvestrant en lugar de brindar solo fulvestrant, podría ser que causemos 56.4 casos más de neutropenia grado 3 más por cada 100 personas (IC 95%: +13.5% a +100%) a una mediana de seguimiento de 30días después del término del tratamiento. Esto se traduce en que lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en el estudio, pero es posible que sea sustancialmente diferente.</p>

Eventos adversos de grado 3 - Leucopenia Grado3 (seguimiento: 30días después de termino de tratamiento)	IMPORTANTE	1 ECA (n=724)	79/483 (16.4%)	0/241 (0%)	NE	+16.4 % (NE) 16.4 más por cada 100 (NE)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	En pacientes adultos mujeres post menopáusicas o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica, ECOG 0-1, al brindar ribociclib + fulvestrant en lugar de brindar solo fulvestrant, podría ser que causemos 16.4 casos más de leucopenia grado 3 más por cada 100 personas (IC 95% NE) a una mediana de seguimiento de 30 días después del término del tratamiento. Esto se traduce en que lo más probable es que el verdadero efecto sea diferente del estimado en el estudio. Esta evidencia fue considerada para la valoración de los criterios de efectos indeseables.
---	------------	---------------	----------------	------------	----	---	----------------------------	---

<p>Eventos adversos de grado 3 - Infecciones grado 3 (seguimiento: 30 días después de término de tratamiento)</p>	<p>IMPORTANTE</p>	<p>1 ECA (n=724)</p>	<p>39/483 (8.1%)</p>	<p>10/241 (4.1%)</p>	<p>RR 1.95 (0.99 a 3.83) (*)</p>	<p>+3.9% (0% a +11.7%) 3.9 más por cada 100 (de 0 menos a 11.7 más)</p>	<p>⊕⊕○○ BAJA^{b,d}</p>	<p>En pacientes adultos mujeres post menopáusicas o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica, ECOG 0-1, al brindar ribociclib + fulvestrant en lugar de brindar solo fulvestrant, podría ser que causemos 3.9 casos más de infecciones grado 3 más por cada 100 personas a una mediana de seguimiento de 30 días después de término de tratamiento. No obstante, como el intervalo de confianza cruza el valor neutro, esta diferencia no es estadísticamente significativa y, en consecuencia, no es posible rechazar la hipótesis nula de que la incidencia de infecciones grado 3 es igual entre los grupos. Esto se traduce en que es posible que el efecto real se aproxime al estimado en el estudio, pero es probable que sea sustancialmente diferente.</p>
<p>Eventos adversos de grado 3 - Diarrea grado 3 (seguimiento: 30 días después de término de tratamiento)</p>	<p>IMPORTANTE</p>	<p>1 ECA (n=724)</p>	<p>3/483 (0.6%)</p>	<p>2/241 (0.8%)</p>	<p>RR 0.75 (0.13 a 4.45) (*)</p>	<p>-0.2% (-0.7% a +2.9%) 0.2 menos por cada 100 (de 0.7 menos a 2.9 más)</p>	<p>⊕○○○ MUY BAJA^{b,e}</p>	<p>En pacientes adultos mujeres post menopáusicas o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica, ECOG 0-1, al brindar ribociclib + fulvestrant en lugar de brindar solo fulvestrant, la evidencia es muy incierta sobre el efecto en la ocurrencia de diarrea de grado 3. Esto se traduce en que lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en el estudio.</p>

IC: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de hazards; **RR:** Razón de riesgos, **DM:** Diferencia de medias **DE:** Desviación estándar, **NR:** No reportada, **NE:** No estimable
Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.
(*) Calculado por el equipo metodológico en base a los datos reportados por el estudio. Para el desenlace de mediana de supervivencia, el IC se calculó asumiendo diferencia de medias.
(**) Diferencia entre línea base y ciclo 15 después de inicio de intervención.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- a. Se decide disminuir dos niveles por imprecisión debido a que el IC atraviesa el valor clínico mínimamente relevante y el valor de no efecto llegando a evidenciar daño.
- b. Se decide disminuir un nivel por evidencia indirecta debido a que el 50% de la población no corresponde a la población de interés
- c. Se decide disminuir un nivel debido a que el IC atraviesa el umbral de daño mínimamente relevante.
- d. Se decide disminuir un nivel por imprecisión debido a que el IC 95% atraviesa uno de los dos puntos de corte 0.75 o 1.25.
- e. Se decide disminuir dos niveles por imprecisión debido a que el IC 95% atraviesa los dos puntos de corte 0.75 a 1.25.

V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

Entre los diferentes desenlaces críticos, la certeza de la evidencia de la sobrevida global y eventos adversos serios fue “Baja”, mientras que para calidad de vida fue “Moderada”.

Para valorar la certeza de la evidencia global se toma en cuenta la menor certeza de la evidencia de los desenlaces críticos. Por ello, la certeza de la evidencia global fue considerada “**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

Durante la entrevista con el paciente de iniciales Z.E.G.O., se logró percibir expectativa por la posibilidad de ser beneficiado por una terapia que le permita continuar realizando sus actividades diarias. Ante la pregunta: “¿qué beneficios quiere obtener del tratamiento?”, refirió lo siguiente: “quisiera sentirme bien, viviré lo que tenga que vivir, pero quisiera vivir bien”. De manera similar, ante las preguntas: “¿Qué efectos secundarios o desventajas del tratamiento son los que más le preocupan?” y “¿Qué efectos secundarios no estaría dispuesto a aceptar de su tratamiento contra el cáncer?”, el paciente refirió que tiene ganas de vivir, así que puede convivir con los efectos adversos que no le obstaculicen seguir con sus actividades diarias y asistir a algunos eventos importantes. Esta información fue tomada en consideración para la priorización de los desenlaces para la ETS-EMC.

Adicionalmente, se realizó una búsqueda de la evidencia para identificar desenlaces importantes para pacientes. De esta manera, se hallaron cuatro estudios (23-26) que reportaban la valoración de los desenlaces priorizados por los pacientes. Los estudios se describen en la tabla 7.

Tabla 7. Estudios incluidos sobre valores e importancia de desenlaces priorizados

Autor, año (Tipo de estudio) [muestra]	Población incluida	Resultados
<p>Cardoso, 2023 (25)</p> <p>(Encuesta virtual, Cuantitativo)</p> <p>[n=277 oncólogos, 225 enfermeras oncológicas, 467 pacientes</p>	<p>- Oncólogos, enfermeras con especialidad en oncología y pacientes con cáncer de mama avanzado HR+/HER2- de diversos países: Australia, Brasil, Egipto, Alemania, Italia, Corea del Sur y Estados Unidos.</p>	<p>- Evaluaron la importancia del desenlace de calidad de vida para las pacientes. Un porcentaje mayor de oncólogos informó que la calidad de vida era muy importante a la hora de tomar decisiones de tratamiento para los pacientes que recibían líneas de terapia más tardías que las más tempranas. Por el contrario, con cada línea de tratamiento posterior, menos pacientes informaron que la calidad de vida era un factor importante. En específico, 75% de las mujeres que recibían una 2ª línea de tratamiento señalaron que la calidad de vida era un factor importante en la toma de decisiones. En adición, el 96% de mujeres que recibían tratamiento de primera línea señalaban lo mismo.</p> <p>- Los pacientes informaron que el insomnio, la ansiedad, el dolor de espalda, la fatiga, la diarrea, los sofocos, el bajo interés sexual y la pérdida de apetito tenían un impacto moderado/grave en la calidad de vida.</p> <p>- De los pacientes que experimentaron ciertos eventos adversos (EA), el 64% no los discutieron con su médico hasta que hubo un impacto moderado/grave en la calidad de vida.</p> <p>- En pacientes que recibieron un inhibidor de CDK4/6, los EA, incluidos insomnio, diarrea, dolor de espalda y fatiga, tuvieron un impacto moderado/grave en la calidad de vida.</p>

<p>Wood, 2017 (26)</p> <p>(Encuesta, cuantitativo)</p> <p>[n=739 pacientes, reclutados de 173 oncólogos]</p>	<p>- Pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico HR+/HER2- de diversos países de Estados Unidos, Francia, Alemania, Italia, España y Reino Unido. La mayoría era postmenopáusica,</p>	<p>- Se halló que el puntaje de calidad de vida estuvo asociado a los tres dominios del “<i>Cancer Thrapy Satisfaction Questionanarie</i>” (CTSQ). Los pacientes con menor preocupación sobre los efectos adversos estuvieron más satisfechos con la terapia que recibían y quienes reportaban mejores expectativas con el tratamiento, también reportaban niveles más altos de calidad de según los cuestionarios de <i>Functional Assessment of Cancer Therapy–General</i> (FACT-G) y <i>Functional Assessment of Cancer Therapy–Breast</i> (FACT-B).</p>
<p>Omori, 2019 (24)</p> <p>(Encuesta, cuantitativo)</p> <p>[n=258 pacientes]</p>	<p>- Pacientes post menopaúsicas mayores de 44 años con cáncer de mama avanzado o metastásico HR+/HER2- de Japón.</p>	<p>- El estudio concluye que las pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama HR+ en Japón reportaron un fuerte deseo de recibir un tratamiento que pueda extender la Sobrevida libre de progresión (SLP) incluso con la posibilidad de sufrir diarrea de grado 2. Sin embargo, cuando la frecuencia de las deposiciones blandas aumentó a grado 3, los pacientes estaban más dispuestos a sacrificar la SLP para evitar experimentar deposiciones blandas.</p> <p>Nota: El estudio no presentó el desenlace de Sobrevida global a las pacientes al momento de preguntarles sobre su decisión sobre aceptar o no el tratamiento.</p>
<p>Maculaitis, 2020 (23)</p> <p>(Encuesta virtual, cuantitativo)</p> <p>[n=209 oncólogos, 304 pacientes]</p>	<p>- Oncólogos y pacientes post menopaúsicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HR+/HER2- de EE.UU.</p>	<p>- Oncólogos y pacientes calificaron los riesgos de diarrea y neutropenia de grado 3/4 como los atributos más importantes para la elección del tratamiento.</p> <p>- Los riesgos de diarrea y neutropenia de grado 3/4 fueron más relevantes que el riesgo de reducción de dosis debido a EA.</p> <p>- Los oncólogos dieron mayor importancia al riesgo de reducción de la dosis debido a los EA y a la necesidad de monitorización del ECG, mientras que los pacientes dieron mayor importancia al riesgo de neutropenia de grado 3/4.</p>

B. Determinación de los umbrales

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos deben tener en cuenta la magnitud absoluta del efecto y la importancia del desenlace. Por ello, previo a la formulación de recomendaciones el Grupo de trabajo estableció tres umbrales clínicos para cada desenlace crítico que permitan diferenciar entre magnitudes de efecto trivial, pequeño, moderado y grande (27). La valoración de umbrales clínicos se realizó antes de la presentación de la evidencia sobre la eficacia y seguridad de ribociclib + fulvestrant para evitar cualquier influencia sobre sus decisiones.

Los umbrales para sobrevida global (expresada en el porcentaje [%] de muertes y meses de sobrevida), calidad de vida, y eventos adversos serios fueron estimados a partir de la apreciación del Grupo de trabajo, luego de la discusión y consenso. Los resultados se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8. Umbrales clínicos para cada desenlace crítico

Desenlace	Dirección del efecto	Efecto esperado con ribociclib + fulvestrant			
		Trivial	Pequeño	Moderado	Grande
Sobrevida global (% de muertes) (seguimiento: máx. 56 meses)	Beneficio	Disminución absoluta < 4.1%	Disminución absoluta ≥ 4.1%	Disminución absoluta ≥ 7%	Disminución absoluta ≥ 10%
	Daño	Incremento absoluto < 4.1%	Incremento absoluto ≥ 4.1%	Incremento absoluto ≥ 7%	Incremento absoluto ≥ 10%
Sobrevida global (Meses de sobrevida) (seguimiento: máx. 56 meses)	Beneficio	Incremento absoluto < 5.1 meses	Incremento absoluto ≥ 5.1 meses	Incremento absoluto ≥ 7 meses	Incremento absoluto ≥ 9 meses
	Daño	Disminución absoluta < 5.1 meses	Disminución absoluta ≥ 5.1 meses	Disminución absoluta ≥ 7 meses	Disminución absoluta ≥ 9 meses
Calidad de Vida según Puntaje de utilidades en salud de EQ-5D (seguimiento: cambio de línea base hasta ciclo 15)	Beneficio	Incremento absoluto < 7.1 puntos	Incremento absoluto ≥ 7.1 puntos	Incremento absoluto ≥ 10 puntos	Incremento absoluto ≥ 13 puntos
	Daño	Disminución absoluta < 10 puntos	Disminución absoluta ≥ 10 puntos	Disminución absoluta ≥ 20 puntos	Disminución absoluta ≥ 30 puntos
EA serios (% de eventos) (seguimiento: 30 días después de última dosis)	Beneficio	Disminución absoluta < 5.1%	Disminución absoluta ≥ 5.1%	Disminución absoluta ≥ 8%	Disminución absoluta ≥ 11%
	Daño	Incremento absoluto < 5.1%	Incremento absoluto ≥ 5.1%	Incremento absoluto ≥ 8%	Incremento absoluto ≥ 11%

Abreviaturas empleadas: EA, eventos adversos

C. Magnitud de los efectos deseables e indeseables y valoración del balance de efectos. (por completar)

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables y la valoración del balance de efectos de ribociclib + fulvestrant, en comparación con solo fulvestrant, como tratamiento para pacientes post menopáusicas o varón con de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia, se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el 10 de noviembre de 2023 (en adelante Reunión de Deliberación). En dicha reunión participó el equipo metodológico del INS y el equipo de trabajo conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), las IPRESS solicitantes (IREN Norte e INEN), la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), DIGEMID, DPCAN y FISSAL.

En función a los umbrales clínicos previamente definidos (Tabla 8), la magnitud de los efectos se consideró de la siguiente manera:

1. Efectos deseables:

- Podría ser que se evite 9 muertes menos por cada 100 pacientes que reciban ribociclib + fulvestrant en comparación a aquellos que reciban solo fulvestrant: Magnitud moderada con certeza de evidencia baja.
- Podría ser que la mediana del tiempo de supervivencia aumente 6 meses más en aquellos pacientes que reciban ribociclib + fulvestrant en comparación a aquellos que reciban solo fulvestrant: Magnitud pequeña con certeza de evidencia baja.
- Probablemente poco o ningún efecto sobre calidad de vida en aquellos pacientes que reciba ribociclib + fulvestrant en comparación a aquellos que reciban solo fulvestrant: Magnitud trivial con certeza de evidencia moderada.

2. Efectos indeseables:

- Podría ser que causemos 12 casos más de eventos adversos serios por cada 100 pacientes que reciban ribociclib + fulvestrant en comparación a aquellos que reciban solo fulvestrant: Magnitud grande con certeza de evidencia baja.

Con dicha información se solicitó al Grupo de trabajo responder a la pregunta: “¿Cuál es la magnitud global de los efectos deseables e indeseables?”.

En cuanto a efectos deseables, los representantes de la RON, instituciones solicitantes (IREN Norte, e INEN), DGAIN y DPCAN señalaron que los efectos deseables son moderados debido a que el efecto en la sobrevida global fue de magnitud moderada, el aumento de meses de sobrevida no es pequeño sino moderado, y por no haber disminución de la calidad de vida. Adicionalmente señalaron que, en base a su experiencia, la calidad de vida podría ser mayor. Ante ello, se mencionó que las decisiones deben ser tomadas en base a la evidencia presentada y umbrales de magnitud de efectos previamente establecidos por los miembros del Grupo de Trabajo; Sin embargo, los representantes mantuvieron su votación. Por otro lado, los representantes de DIGEMID y de FISSAL consideraron que los beneficios tenían una magnitud de efectos pequeña debido a que el IC es muy amplio, de tal forma que el intervalo se extiende incluso a la posibilidad del incremento en la mortalidad e incluye al valor de no efecto. Al no haber consenso por parte de los integrantes del Grupo de Trabajo, se procedió a realizar una votación y por mayoría simple de votos, se estableció que la magnitud de efectos sería calificada como “**Moderada**”.

En cuanto a efectos indeseables, se realizaron tres votaciones debido a que ningún juicio alcanzaba la mayoría de los votos. En la tercera votación los representantes de DPCAN, RON, instituciones solicitantes (IREN Norte, e INEN), y DGAIN calificaron a los efectos indeseables como “Moderados”, esto basado que los eventos adversos serios reportados eran principalmente hematológicos, no impactaban clínicamente a los pacientes, y que podían ser manejado al disminuir la dosis de ribociclib + fulvestrant hasta lograr estabilizar la alteración. Por otro lado, los representantes de DIGEMID y de FISSAL señalaron que los efectos indeseables tenían una magnitud “Grande”, según lo establecido por los umbrales de relevancia clínica. En consecuencia, por mayoría simple de los votos se determinó que la magnitud de los efectos indeseables se consideraría como “**Moderada**”.

D. Balance entre los efectos deseables e indeseables:

Con toda la información anterior, se procedió a realizar la valoración del criterio de balance de efectos, y se procedió a preguntar a los participantes: “¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención (ribociclib +

fulvestrant) o al comparador (solo fulvestrant)?”.

Los representantes de DPCAN, RON, instituciones solicitantes (IREN Norte, e INEN), y DGAIN señalaron que el balance “probablemente favorece a la intervención”; mientras que los representantes de DIGEMID y de FISSAL señalaron que el balance “probablemente favorece al comparador”. Al no haber consenso, se procedió a realizar una votación y por mayoría simple de los votos, se consideró que el balance **“probablemente favorece a la intervención”**.

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 en términos de mayor eficacia o seguridad al ser comparador con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada. Dado que la certeza global de la evidencia fue baja se concluyó que la tecnología sanitaria ribociclib + fulvestrant **“no es innovadora”**.

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.

Luego de la búsqueda sistemática no se identificaron estudios que evaluaran el impacto del uso de ribociclib + fulvestrant en la equidad en salud para las mujeres postmenopáusicas o varones con de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante, o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica y ECOG 0-1.

Los expertos clínicos representantes de las instituciones solicitantes señalaron que la adición de ribociclib al tratamiento con fulvestrant no incrementaría los monitoreos que el paciente debe realizar, y adicionalmente, es un medicamento que se administra por vía oral. Por ende, no impactaría negativamente en el acceso a tratamiento de ninguna población en específico y por unanimidad se consideró que ribociclib + fulvestrant **“probablemente no tendría impacto en la equidad”**.

V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Teniendo en cuenta la población de la pregunta PICO se realizó la estimación costos unitarios totales por cada variante clínica mediante un estudio de costo de enfermedad (COI) (consultar el anexo 5 para ver el costeo detallado de cada una de las variantes clínicas).

La diferencia de los costos unitarios de cada una de las variantes clínicas con el uso de la tecnología sanitaria que será evaluada versus el comparador se muestra en la Tabla 9. La diferencia de costos con el precio mínimo CAT´REC de un año de tratamiento para un paciente mujer postmenopáusica o varón con cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante, o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica para el escenario de recurrencia o progresión es de S/. 253 098.98 más.

Tabla 9. Diferencia de costos

Variante clínica		Ribociclib + Fulvestran t	Fulvestran t	Diferencia
Paciente con Ca Mama HER2- en el escenario de recurrencia	IREN Norte	273,806.18	20,707.20	253,098.98
Paciente con Ca Mama HER2- en el escenario de progresión	IREN Norte	273,806.18	20,707.20	253,098.98

Tomando en cuenta la información antes descrita, los miembros del Grupo de Trabajo consideraron que el uso de ribociclib + fulvestrant generaba “**costos extensos**”.

V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

No se hallaron estudios de costo efectividad peruanos ni de la región que aportaran evidencia para este criterio; por lo que en este criterio se señaló: “**ningún estudio incluido**”.

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 10.

Tabla 10. Resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo

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

Se recomienda el uso de ribociclib + fulvestrant en pacientes mujeres post menopáusicas o varones con de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante, o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica y ECOG 0-1.

- Al existir evidencia de baja calidad, la IPRESS que utilice ribociclib + fulvestrant en la población especificada en esta ETS deberá generar evidencia sobre su efectividad clínica y remitirla a RENETSA, anualmente. Esta información será utilizada en una reevaluación de la recomendación en un plazo de 2 años.

- Se debe tomar en cuenta que, la evidencia que justifica la recomendación no incluyó varones por lo que no se cuenta con evidencia directa para la recomendación del tratamiento en dicho segmento de la población.

Comentario:

El Grupo de Trabajo emitió esta recomendación por mayoría. Los representantes de DPCAN, RON, instituciones solicitantes (IREN Norte, e INEN), y DGAIN manifestaron que, si bien los criterios se ven dispersos en la tabla de evidencia a la decisión, se valora el hecho que hay necesidad clínica y que el balance de los efectos probablemente favorezca a la tecnología sanitaria sin disminuir la equidad. Asimismo, señalan que, según su experiencia clínica, los eventos adversos serios son manejables y que, si bien estos eventos adversos serios son de magnitud moderada, valoran más los beneficios que los daños; Sin embargo, los representantes de DIGEMID y de FISSAL estuvieron en desacuerdo debido a que la evidencia tenía falencias que disminuyeron su certeza. Además, mencionaron que es probable que la intervención pueda producir daños importantes dado que el intervalo de confianza del efecto en la sobrevida global cruzaba el valor de no efecto e incluía valores que denotaban un aumento del riesgo de muerte. Por ende, el grupo de trabajo consensuó que, al existir evidencia de baja calidad, la IPRESS que utilice ribociclib + fulvestrant en la población especificada en esta ETS deberá generar evidencia sobre su efectividad clínica y remitirla a RENETSA, anualmente. Esta información será utilizada en una reevaluación de la recomendación en un plazo de 2 años.

b. Justificación

criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance probablemente favorece la intervención	En base a la información presentada sobre la eficacia y seguridad, el Grupo de trabajo consideró por mayoría que el balance entre efectos deseables e indeseables probablemente favorece a la intervención.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como baja	La certeza global de la evidencia evaluada se consideró como baja, debido a que fue la certeza más baja de todos los desenlaces críticos evaluados.
Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales	La recomendación fue emitida valorando los desenlaces críticos: sobrevida global, calidad de vida, y eventos adversos serios. Todos corresponden a desenlaces críticos.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	No hay estudios	No se halló evidencia sobre costo-efectividad.

VIII CONCLUSIONES

- Se desarrolló una ETS-EMC con evaluación multicriterio para generar una recomendación sobre el uso de ribociclib + fulvestrant como tratamiento de consolidación en pacientes mujeres post menopaúsicas o varones con cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrinaadyuvante o neoadyuvante, o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica y ECOG 0-1.
- Luego de realizar una búsqueda sistemática en las bases de datos Medline (a través de PubMed) y EMBASE, se incluyó un ensayo clínico aleatorizado (MONALEESA-3) que contó con 5 publicaciones (18-22).
- Respecto a los desenlaces críticos de eficacia y seguridad, la certeza global de la evidencia fue baja. La mejor evidencia disponible para la supervivencia global y calidad de vida mostraron una diferencia de magnitud moderada y trivial, respectivamente; las cuales no fueron estadísticamente significativas. Por otro lado, la mejor evidencia disponible para los eventos adversos serios mostró una diferencia de magnitud moderada; la cual fue estadísticamente significativa. Por mayoría simple de votos, el grupo de trabajo consideró que tanto los efectos deseables como indeseables eran moderados; Sin embargo, se decidió que el balance probablemente favorece al uso de ribociclib + fulvestrant en base a valorar más los potenciales beneficios y mencionar que los daños son manejables.
- Respecto a los otros criterios considerados para la toma de decisión, el grupo de trabajo concluyó que existía necesidad clínica; la TS no innovadora y probablemente no impactaría en la equidad, produciría costos extensos y se desconocía si es o no costo-efectiva.
- Finalmente, el Grupo de trabajo emitió una recomendación a favor del uso de ribociclib + fulvestrant en mujeres post menopaúsicas o varones, con de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante, o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica y ECOG 0-1.

IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
Andrea Rivera Santillán	Equipo metodológico	Responsable de la conducción del proceso de elaboración de la ETS-EMC.
Naysha Becerra Chauca	Equipo metodológico	Búsqueda y síntesis de evidencias para apoyar la valoración de los diferentes criterios.
Raúl Timaná Ruiz	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad
Karina Mayra Aliaga Llerena	Representante de RON Grupo de trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO, graduación de desenlaces, determinación de umbrales clínicos y participación en el diálogo deliberativo
Dr. Jorge Huamanchumo	Representante de IREN Norte Grupo de trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO, graduación de desenlaces, determinación de umbrales clínicos y participación en el diálogo deliberativo
Dra. Rocío del Pilar Cisneros	Representante de IREN Norte Grupo de trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO, graduación de desenlaces, determinación de umbrales clínicos y participación en el diálogo deliberativo
Kristian Cueva	Representante de IREN Norte Grupo de trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO, graduación de desenlaces
Dra. Zaida Morante	Representante de INEN Grupo de trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO, graduación de desenlaces, determinación de umbrales clínicos y participación en el diálogo deliberativo.
Z.E.G.O	Paciente o representante de paciente	Brindar información sobre su perspectiva, preferencias y expectativas para la validación de desenlaces incluidos en la pregunta PICO.
Dra. Milagros Zapata	Representante de FISSAL Grupo de trabajo	Participación en la determinación de umbrales, en el diálogo deliberativo y valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Christoper Dávila Espinoza	Representante de DIGEMID Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo y valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Dra. Teresa Suarez	Representante de DGAIN Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo y valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Dr. Javier Sosa	Representante de DPCAN Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo y valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Dr. David Calsina	Representante de DPCAN	Participación en la determinación de umbrales clínicos.
Dr. Vladimir Flores Benites	Representante de FISSAL	Participación en la determinación de umbrales clínicos



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. 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.
2. Cancer IAFRo. Globocan 2020: Breast: Organización Mundial de la Salud; 2020 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>].
3. Cancer IHfRo. CANCER TODAY: Organización Mundial de la Salud; 2020 [Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=604&key=total&sex=2&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=0&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0#collapse-group-0-1].
4. Chlebowski R. Factors that modify breast cancer risk in women: UptoDate; 2023 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/factors-that-modify-breast-cancer-risk-in-women?search=breast%20cancer%20risk%20factor&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1].
5. Burstein HJ. Systemic Therapy for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2020;383(26):2557-70.
6. Braal CL, Jongbloed EM, Wilting SM, Mathijssen RHJ, Koolen SLW, Jager A. Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and



- Abemaciclib: Similarities and Differences. *Drugs*. 2021;81(3):317-31.
7. Food and Drug Administration. KISQALI® (ribociclib) tablets, for oral use. Food and Drug Administration; 2019.
 8. National Cancer Institute. FDA Expands Approval of Fulvestrant for Advanced Breast Cancer: National Cancer Institute; 2017
[Available from: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/fda-fulvestrant-breast-cancer>.
 9. Agency EM. Kisqali 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_en.pdf.
 10. Food And Drug Administration. FASLODEX® (fulvestrant) injection, for intramuscular use. Food And Drug Administration; 2002.
 11. Schünemann H BJ, Guyatt G, Oxman A. Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación 2017. Available from: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>.
 12. Ciapponi A. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. *Evidencia, actualización en la práctica ambulatoria*. 2018;21(1).
 13. Higgins JP, 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*. 2011;343.
 14. Augustovski F, Martí SG, Espinoza MA, Palacios A, Husereau D, Pichon-Riviere A. Estándares Consolidados de Reporte de Evaluaciones Económicas Sanitarias: adaptación al español de la lista de comprobación CHEERS 2022. *Value in health regional issues*. 2022;27:110-4.
 15. Gennari A, André F, Barrios C, Cortes J, De Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMOClinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer☆. *Annals of oncology*. 2021;32(12):1475-95.
 16. Kalaja VV. Recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2007;18 Suppl 2:ii9-11.
 17. Ramos-Esquivel A, Hernández-Romero G, Landaverde DU. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in combination with fulvestrant for previously treated metastatic hormone receptor- positive breast cancer patients: A systematic review and meta- analysis of randomized clinical trials. *Cancer treatment and research communications*. 2020;23:100175.
 18. Fasching PA, Beck JT, Chan A, De Laurentiis M, Esteva FJ, Jerusalem G, et al. Ribociclib plus fulvestrant for advanced breast cancer: Health-related quality-of-life analyses from the MONALEESA-3 study. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2020;54:148-54.

19. Neven P, Fasching PA, Chia S, Jerusalem G, De Laurentiis M, Im SA, et al. Updated overall survival from the MONALEESA-3 trial in postmenopausal women with HR+/HER2- advanced breast cancer receiving first-line ribociclib plus fulvestrant. *Breast cancer research : BCR*. 2023;25(1):103.
20. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2020;382(6):514-24.
21. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(24):2465-72.
22. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Jerusalem G, De Laurentiis M, Im S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2021;32(8):1015-24.
23. Maculaitis MC, Liu X, Will O, Hanson M, McRoy L, Berk A, et al. Oncologist and Patient Preferences for Attributes of CDK4/6 Inhibitor Regimens for the Treatment of Advanced/Metastatic HR Positive/HER2 Negative Breast Cancer: Discrete Choice Experiment and Best-Worst Scaling. *Patient preference and adherence*. 2020;14:2201-14.
24. Omori Y, Enatsu S, Cai Z, Ishiguro H. Patients' preferences for postmenopausal hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treatments in Japan. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2019;26(5):652-62.
25. Cardoso F, Rihani J, Harmer V, Harbeck N, Casas A, Rugo HS, et al. Quality of Life and Treatment-Related Side Effects in Patients With HR+/HER2-Advanced Breast Cancer: Findings From a Multicountry Survey. *The oncologist*. 2023;28(10):856-65.
26. Wood R, Mitra D, de Courcy J, Iyer S. Patient-reported Quality of Life and Treatment Satisfaction in Patients With HR(+)/HER2(-) Advanced/Metastatic Breast Cancer. *Clinical therapeutics*. 2017;39(8):1719-28.
27. Schünemann HJ, Neumann I, Hultcrantz M, Brignardello-Petersen R, Zeng L, Murad MH, et al. GRADE guidance 35: update on rating imprecision for assessing contextualized certainty of evidence and making decisions. *Journal of clinical epidemiology*. 2022;150:225-4

XIII ANEXOS

ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Búsqueda de RS de ECA

Base de datos		Medline	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		2 de octubre de 2023	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos a 2 de octubre de 2023	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Breast Neoplasms"[Mesh] OR ((Breast[tiab] OR mamma*[tiab]) AND (cancer*[tiab] OR carcino*[tiab] OR tumor[tiab] OR tumour[tiab] OR neoplasm[tiab]))) AND ("Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR metastasi*[tiab] OR advanced[tiab]))	102 775
Intervención	2	(ribociclib[tiab] AND fulvestrant[tiab])	117
Tipo de estudio	3	((systematic* [ti] AND review [ti]) OR Systematic overview* [ti] OR Cochrane review* [ti] OR systemic review* [ti] OR scoping review [ti] OR scoping literature review [ti] OR mapping review [ti] OR Umbrella review* [ti] OR (review of reviews [ti] OR overview of reviews [ti]) OR meta-review [ti] OR (integrative review [ti] OR integrated review [ti] OR integrative overview [ti] OR meta-synthesis [ti] OR metasynthesis [ti] OR quantitative review [ti] OR quantitative synthesis [ti] OR research synthesis [ti] OR meta-ethnography [ti]) OR Systematic literature search [ti] OR Systematic literature research [ti] OR meta-analyses [ti] OR metaanalyses [ti] OR metaanalysis [ti] OR meta-analysis [ti] OR meta-analytic review [ti] OR meta-analytical review [ti] OR meta-analysis [pt] OR ((search* [tiab] OR medline [tiab] OR pubmed [tiab] OR embase [tiab] OR Cochrane [tiab] OR scopus [tiab] OR web of science [tiab] OR sources of information [tiab] OR data sources [tiab] OR following databases [tiab])) AND (study selection [tiab] OR selection criteria [tiab] OR eligibility criteria [tiab] OR inclusion criteria [tiab] OR exclusion criteria [tiab])) OR systematic review [pt] NOT (letter [pt] OR editorial [pt] OR comment [pt] OR case reports [pt] OR historical article [pt] OR report [ti] OR protocol [ti] OR protocols [ti] OR withdrawn [ti] OR retraction of publication [pt] OR retraction of publication as topic [mesh] OR retracted publication [pt] OR reply [ti] OR published erratum [pt]))	413013
#1 AND #2 AND #3		-	11

Base de datos	EMBASE
Plataforma	-
Fecha de búsqueda	2 de octubre de 2023
Rango de fecha de búsqueda	Inicio de los tiempos a 2 de octubre de 2023

Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	'breast cancer'/exp OR ((breast:ti,ab OR mamma*:ti,ab) AND (neoplasm:ti,ab OR tumor:ti,ab OR carcinoma:ti,ab)) AND ('metastasis'/exp OR advanced:ti,ab)	176381
Intervención	2	'ribociclib':ti,ab AND 'fulvestrant':ti,ab	335
Tipo de estudio	3	('meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis (topic)' OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' OR ((meta NEXT/1 analy*):ab,ti) OR metaanaly*:ab,ti OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review (topic)' OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review' OR ((systematic NEXT/1 review*):ab,ti) OR ((systematic NEXT/1 overview*):ab,ti) OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR embase:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR 'science citation index':ab,ti OR bids:ab,ti OR ((reference NEXT/1 list*):ab,ti) OR bibliograph*:ab,ti OR 'hand search*':ab,ti OR ((manual NEXT/1 search*):ab,ti) OR 'relevant journals':ab,ti OR (('data extraction':ab,ti OR 'selection criteria':ab,ti) AND 'review'/it) NOT ('letter'/it OR 'editorial'/it OR (('animal'/exp OR 'animal') NOT (('animal'/exp OR 'animal') AND ('human'/exp OR 'human')))) AND [embase]/lim	653812
#1 AND #2 AND #3		-	52

Búsqueda de ECA

Base de datos		Medline	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		2 de octubre de 2023	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos a 2 de octubre de 2023	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Breast Neoplasms"[Mesh] OR ((Breast[tiab] OR mamma*[tiab]) AND (cancer*[tiab] OR carcino*[tiab] OR tumor[tiab] OR tumour[tiab] OR neoplasm[tiab]))) AND ("Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR metastasi*[tiab] OR advanced[tiab])	102775
Intervención	2	ribociclib[tiab] AND fulvestrant[tiab]	117
Tipo de estudio	3	((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) OR Random*[tiab] NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]))	1770311
#1 AND #2 AND #3		-	36

Base de datos		EMBASE	
Plataforma		-	
Fecha de búsqueda		2 de octubre de 2023	

Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos a 2 de octubre de 2023	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	'breast cancer'/exp OR ((breast:ti,ab OR mamma*:ti,ab) AND (neoplas:ti,ab OR tumor:ti,ab OR carcinoma:ti,ab)) AND ('metastasis'/exp OR advanced:ti,ab)	176381
Intervención	2	'ribociclib':ti,ab AND 'fulvestrant':ti,ab	335
Tipo de Estudio	3	('randomized controlled trial'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR random*:ab,ti OR placebo*:ab,ti OR factorial*:ab,ti OR crossover*:ab,ti OR 'cross over':ab,ti OR 'cross- over':ab,ti OR volunteer*:ab,ti OR assign*:ab,ti OR allocat*:ab,ti OR (((singl* OR doubl*) NEAR/1 blind*):ab,ti)) NOT (('animal'/de OR 'nonhuman'/de OR 'animal experiment'/de) NOT (('animal'/de OR 'nonhuman'/de OR 'animal experiment'/de) AND 'human'/de))	2711313
Nº1 AND Nº2 AND Nº3		-	116

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para diferencias mínimamente importante

Base de datos		Medline	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		10 de octubre de 2023	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos a 10 de octubre de 2023	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Breast Neoplasms"[Mesh] OR ((Breast[tiab] OR mamma*[tiab]) AND (cancer*[tiab] OR carcino*[tiab] OR tumor[tiab] OR tumour[tiab] ORneoplasm[tiab]))) AND ("Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR metastasi*[tiab] OR advanced[tiab]) AND (HR+[tiab] AND HER2-[tiab]))	1,995
Desenlace	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])	7,998
#1 AND #2		-	17

Anexo 1c. Estrategias de búsqueda para valores

Base de datos		Medline	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		10 de octubre de 2023	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos a 10 de octubre de 2023	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Breast Neoplasms"[Mesh] OR ((Breast[tiab] OR mamma*[tiab]) AND (cancer*[tiab] OR carcino*[tiab] OR tumor[tiab] OR tumour[tiab] ORneoplasm[tiab]))) AND ("Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR metastasi*[tiab] OR advanced[tiab]))	1862
Desenlace	2	((((((((Attitude to Health"[MAJR]) OR ("Patient Participation"[MAJR]) OR ("Patient Preference"[MAJR]) OR (preference*[tiab]) OR (choice[Title]) OR (choices[Title]) OR (value*[Title]) OR (health statevalues[tiab]) OR (valuation*[ti]) OR (expectation*[tiab]) OR (attitude*[tiab]) OR (acceptab*[tiab]) OR (knowledge[tiab]) OR (point of view[tiab]) OR (user participation[tiab]) OR (users participation[tiab]) OR (users' participation[tiab]) OR (user's participation[tiab]) OR (patient participation[tiab]) OR (patients participation[tiab]) OR (patients' participation[tiab]) OR (patient's	209344

		<p>participation[tiab]) OR (patient perspective*[tiab]) OR (patients perspective*[tiab]) OR (patients' perspective*[tiab]) OR (patient's perspective*[tiab]) OR (patient perce*[tiab]) OR (patients perce*[tiab]) OR (patients' perce*[tiab]) OR (patient's perce*[tiab]) OR (health perception*[tiab]) OR (user view*[tiab]) OR (usersview*[tiab]) OR (users' view*[tiab]) OR (user's view*[tiab]) OR (patient view*[tiab]) OR (patients view*[tiab]) OR (patients' view*[tiab]) OR (patient's view*[tiab]) OR ("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 "standard gamble" [Title/Abstract] OR "time trade off" [Title/Abstract] OR "TTO" [Title/Abstract] OR "probability trade off" [Title/Abstract] OR "utility score" [Title/Abstract] 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])</p>	
#1 AND #2		-	151

Base de datos		SCIELO	
Plataforma		-	
Fecha de búsqueda		12 de octubre de 2023	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos a 12 de octubre de 2023	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	cancer AND mama AND (avanzado OR metástasis)	289
Desenlace	2	(valores OR importancia OR preferencia OR expectativa OR actitud OR vivencia OR perspectiva OR emoción OR calidad)	191 308
#1 AND #2		-	49

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

Base de datos		Medline	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		12 de octubre de 2023	
Rango de fecha de búsqueda		De inicio de los tiempos a 12 de octubre de 2023	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Intervención	1	(RIBOCICLIB[tiab] OR Cyclin-dependent kinase inhibitors[tiab] OR CDK 4/6[TIAB])	2935
Tipo de estudio	2	(((((((((((((((((((((((((((((((("Residence Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Environment design"[Mesh:NoExp]) OR ("Marital status"[Mesh]) OR (neighborhood*[tiab] OR neighbourhood*[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 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	2293365



	<p>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 ("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</p>	
--	--	--



	<p>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>1 AND 2 AND 3</p>		<p>60</p>

Anexo 1e. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Base de datos		Medline	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		13 de octubre de 2023	
Rango de fecha de búsqueda		De inicio de los tiempos a 13 de octubre de 2023	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Breast Neoplasms"[Mesh] OR ((Breast[tiab] OR mamma*[tiab]) AND (cancer*[tiab] OR carcino*[tiab] OR tumor[tiab] OR tumour[tiab] OR neoplasm[tiab]))) AND ("Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR metastasi*[tiab] OR advanced[tiab])	102921
Intervención	2	ribociclib[tiab] AND fulvestrant[tiab]	117
Tipo de estudio	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 pharmaco-economic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmaco-economic*[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]))	261177
1 AND 2 AND 3	4		6
Cumplen con criterios de inclusión			0

Base de datos o repositorio	Palabra clave	Resultados que cumplen criterios de inclusión
DIGEMID	Ribociclib	0
BRISA https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/	Ribociclib	0
EVID@EASEY	Breast Cancer AND (tag_contexto:("6_ODS3_enfermedades_notrasmisibles ") AND tag_tema_saude:("6_other_malignant_neoplasms") AND type_of_study:("health_economic_evaluation"))	0
IETS, Colombia: http://www.iets.org.co/evaluaciones-economicas/	Ribociclib	0



CONITEC, Brasil: https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec	CDK4	1
IECS Argentina: https://www.iecs.org.ar/home-ets/	Ribociclib	0
CONETEC Argentina: https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/informes-completos-de-ets	Ribociclib	0
MINSAL, Chile: https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/	Ribociclib	0

ANEXO 2. SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA

Figura 1a. Flujoograma de selección de artículos de RS de ECA

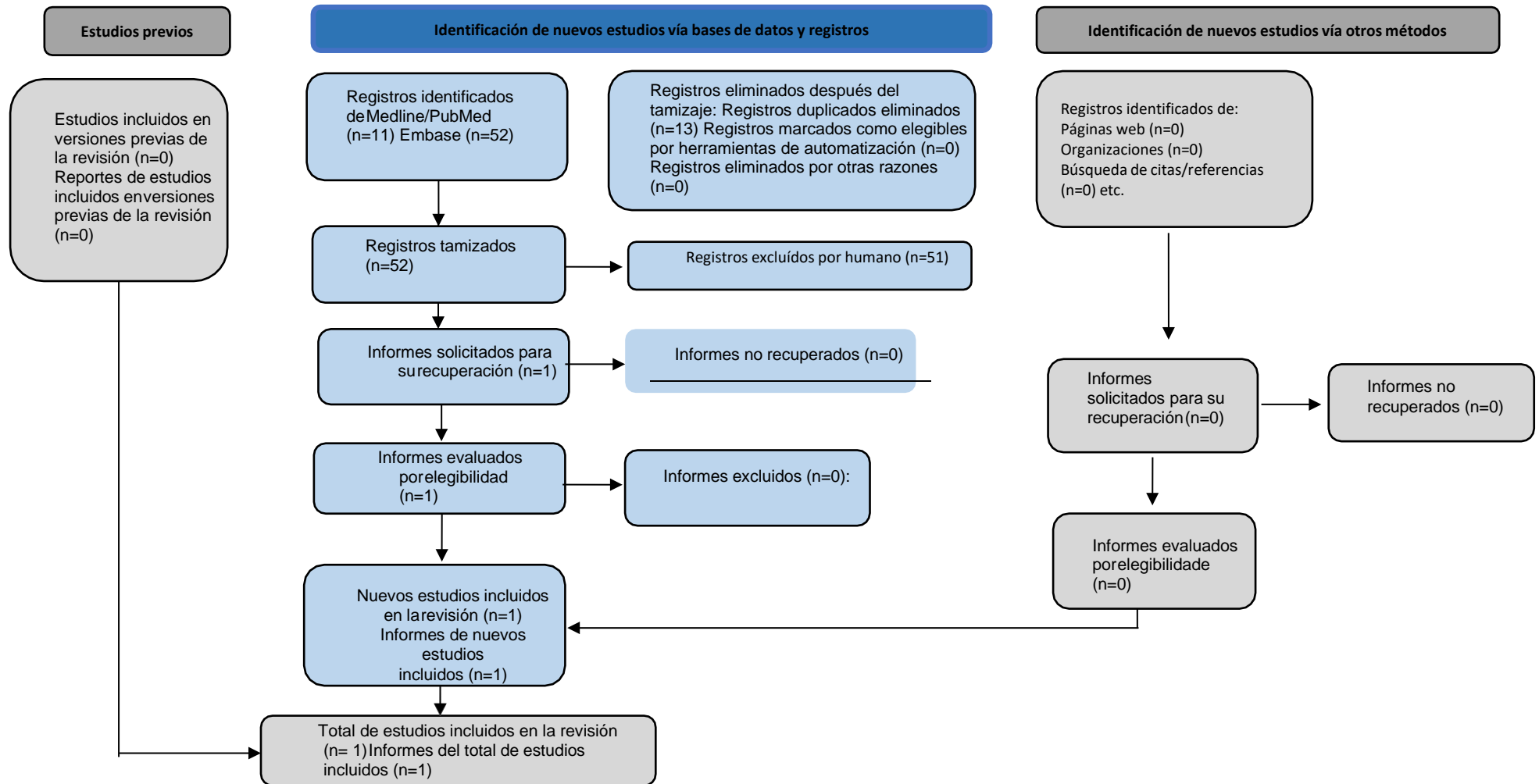
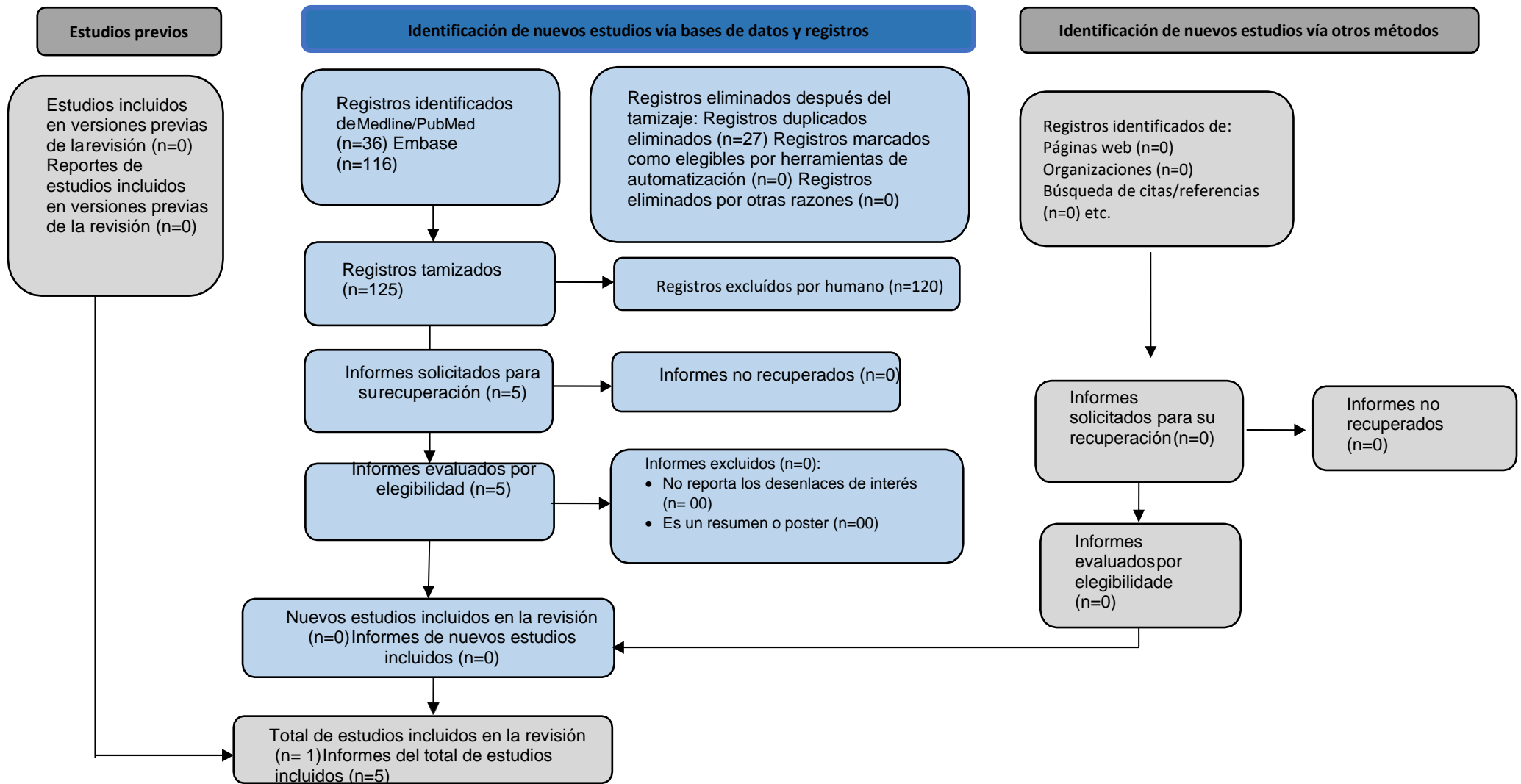


Figura 1b. Flujograma de selección de artículos de ECA



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

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
ECA evaluados a texto completo y excluidos		
		No hubo estudios excluidos

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

ANEXO 4a. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la herramienta RoB 1 de Cochrane

Desenlace evaluado: Sobrevida Global

Estudio	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
MONALE ESA-3	<p>Bajo</p> <p>Se aleatorizaron a través de Interactive Response Technology. Se realizó una aleatorización estratificada según presencia o ausencia de metástasis en pulmones o hígado, según experiencia con terapia endocrina previa.</p>	<p>Bajo</p> <p>Los pacientes y los investigadores del estudio estaban cegados a la asignación del tratamiento.</p>	<p>Bajo</p> <p>El ciego se mantuvo hasta el final del estudio. Se usó un placebo idéntico a la droga en evaluación en paquetería, etiquetado, horario de administración y apariencia.</p>	<p>Bajo</p> <p>El ciego se mantuvo hasta el final del estudio. Se usó un placebo idéntico a la droga en evaluación en paquetería, etiquetado, horario de administración y apariencia.</p>	<p>Bajo</p> <p>Análisis de intención a tratar.</p>	<p>Bajo</p> <p>Se reportaron los resultados según los análisis preespecificados</p>	<p>Incierto</p> <p>Farmacéutica financiadora estuvo involucrada en la recolección y análisis de datos. Después de la progresión las pacientes accedieron a subsiguientes tratamientos, en los que se observa que en el grupo placebo hubo mayor porcentaje de pacientes que recibió tratamiento con CDK4/6. No se rompió el ciego. En las características basales, se observa que el porcentaje de mujeres con 4 tumores metastásicos en el grupo placebo es el doble que en el grupo intervención.</p>

Desenlace: Calidad de Vida hasta el ciclo 15

Estudio	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
MONALEE SA-3	<p>Bajo</p> <p>Se aleatorizaron a través de Interactive Response Technology.</p> <p>Se realizó una aleatorización estratificada según presencia o ausencia de metástasis en pulmones o hígado, según experiencia con terapia endocrina previa.</p>	<p>Bajo</p> <p>Los pacientes y los investigadores del estudio estaban cegados a la asignación del tratamiento.</p>	<p>Bajo</p> <p>El ciego se mantuvo hasta el final del estudio. Se usó un placebo idéntico a la droga en evaluación en paquetería, etiquetado, horario de administración y apariencia.</p>	<p>Bajo</p> <p>El ciego se mantuvo hasta el final del estudio. Se usó un placebo idéntico a la droga en evaluación en paquetería, etiquetado, horario de administración y apariencia.</p>	<p>Bajo</p> <p>Análisis de intención a tratar.</p>	<p>Bajo</p> <p>Se reportaron los resultados según los análisis preespecificados.</p>	<p>Bajo</p> <p>Farmacéutica financiadora estuvo involucrada en la recolección y análisis de datos.</p>

Desenlace: Eventos adversos serios hasta 30 días después de haber finalizado el tratamiento

Estudio	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
	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
MONALEE SA-3	Se aleatorizaron a través de Interactive Response Technology. Se realizó una aleatorización estratificada según presencia o ausencia de metástasis en pulmones o hígado,	Los pacientes y los investigadores del estudio estaban cegados a la asignación del tratamiento.	El ciego se mantuvo hasta el final del estudio. Se usó un placebo idéntico a la droga en evaluación en paquetería, etiquetado, horario de administración y apariencia.	El ciego se mantuvo hasta el final del estudio. Se usó un placebo idéntico a la droga en evaluación en paquetería, etiquetado, horario de administración y apariencia.	Análisis de intención a tratar.	Se reportaron los resultados según los análisis preespecificados	En las características basales, se observa que el porcentaje de mujeres con 4 tumores metastásicos en el grupo placebo es el doble que en el grupo intervención.

Estudio	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
	según experiencia con terapia endocrina previa.						

Desenlace: Eventos adversos grado 3 (neutropenia, leucopenia, infecciones y diarrea)

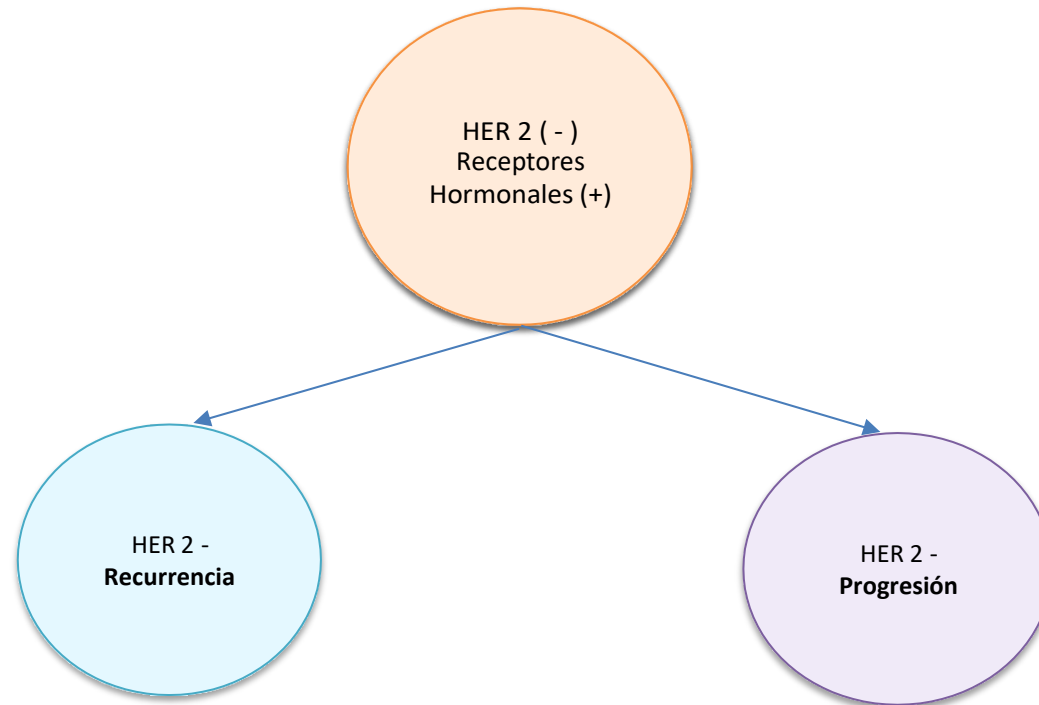
Estudio	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado Incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
MONALEE SA-3	Bajo Se aleatorizaron a través de Interactive Response Technology. Se realizó una aleatorización estratificada según presencia o ausencia de metástasis en pulmones o hígado, según experiencia con terapia endocrina previa.	Bajo Los pacientes y los investigadores del estudio estaban cegados a la asignación del tratamiento.	Bajo El ciego se mantuvo hasta el final del estudio. Se usó un placebo idéntico a la droga en evaluación en paquetería, etiquetado, horario de administración y apariencia.	Bajo El ciego se mantuvo hasta el final del estudio. Se usó un placebo idéntico a la droga en evaluación en paquetería, etiquetado, horario de administración y apariencia.	Bajo Análisis de intención a tratar.	Bajo Se reportaron los resultados según los análisis preespecificados	Bajo En las características basales, se observa que el porcentaje de mujeres con 4 tumores metastásicos en el grupo placebo es el doble que en el grupo intervención.

ANEXO 4c. Evaluación de la calidad de reporte de estudios económicos mediante lista de comprobación CHEERS.

No se hallaron estudios

ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTO DE ENFERMEDAD

A. Variantes clínicas de la PICO



B. Costos totales por variante Clínica

Esquema: Fulvestrant

PATOLOGIA	
En Recurrencia	

ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
		Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA AMBULATORIA	16	100%	20.00	320.00
19100	TOMA DE MUESTRA - BIOPSIA CORE	1	100%	45.00	45.00
88342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA	1	100%	236.00	236.00
85014	HEMATOCRITO	16	100%	6.00	96.00
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	16	100%	11.00	176.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	16	100%	17.00	272.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	16	100%	6.00	96.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	16	100%	12.00	192.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	16	100%	6.00	96.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	16	100%	11.00	176.00

84520	UREA	16	100%	12.00	192.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	16	100%	12.00	192.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	16	100%	12.00	192.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	16	100%	14.00	224.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	16	100%	12.00	192.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	16	100%	12.00	192.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	16	100%	11.00	176.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	16	100%	12.00	192.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	7	100%	52.00	364.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	7	100%	280.00	1,960.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	7	100%	12.00	84.00
82435	DOSAJE DE CLORO	7	100%	12.00	84.00
84132	POTASIO	7	100%	12.00	84.00
84295	SODIO	7	100%	12.00	84.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	389.00	1,945.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	434.00	2,170.00
70460	TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE	5	100%	445.00	2,225.00
72192	TEM DE PELVIS SIN CONTRASTE	5	100%	277.00	1,385.00

78305	GAMMAGRAFIA OSEA (CUERPO ENTERO)	5	100%	284.00	1,420.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA	1	91%	20.00	18.17
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	1	91%	12.00	10.90
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	1	91%	12.00	10.90
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	1	91%	14.00	12.72
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	1	91%	12.00	10.90
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	1	91%	12.00	10.90
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	1	91%	11.00	10.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	1	91%	12.00	10.90
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	1	100%	52.00	52.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	1	100%	280.00	280.00
85014	HEMATOCRITO	2	8%	6.00	1.00
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	2	8%	11.00	1.83
85041	RECuento AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	2	8%	17.00	2.82
85048	RECuento AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	2	8%	6.00	1.00
85045	RECuento AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	2	8%	12.00	1.99
85590	RECuento DE PLAQUETAS	2	8%	6.00	1.00
Subtotal					15,499.04

Medicamentos								
		Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
20296	FULVESTRANT	250mg/5mL	INY	5mL	27	100%	337.28	9,107.28
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		2	100%	0.07	0.14
04254	KETOROLACO	10mg	TAB		10	100%	0.08	0.80
Subtotal								9,108.22
Total								24,607.26

PATOLOGIA	
	En Progresión

ESQUEMA DE MANEJO CLINICO						
Procedimientos médicos						
			Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA AMBULATORIA		16	100%	20.00	320.00
19100	TOMA DE MUESTRA - BIOPSIA CORE		1	100%	45.00	45.00
88342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA		1	100%	236.00	236.00
85014	HEMATOCRITO		16	100%	6.00	96.00

85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	16	100%	11.00	176.00
85041	RECuento AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	16	100%	17.00	272.00
85048	RECuento AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	16	100%	6.00	96.00
85045	RECuento AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	16	100%	12.00	192.00
85590	RECuento DE PLAQUETAS	16	100%	6.00	96.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	16	100%	11.00	176.00
84520	UREA	16	100%	12.00	192.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	16	100%	12.00	192.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	16	100%	12.00	192.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	16	100%	14.00	224.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	16	100%	12.00	192.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	16	100%	12.00	192.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	16	100%	11.00	176.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	16	100%	12.00	192.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	7	100%	52.00	364.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	7	100%	280.00	1,960.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	7	100%	12.00	84.00
82435	DOSAJE DE CLORO	7	100%	12.00	84.00

84132	POTASIO	7	100%	12.00	84.00
84295	SODIO	7	100%	12.00	84.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	389.00	1,945.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	434.00	2,170.00
70460	TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE	5	100%	445.00	2,225.00
72192	TEM DE PELVIS SIN CONTRASTE	5	100%	277.00	1,385.00
78305	GAMMAGRAFIA OSEA (CUERPO ENTERO)	5	100%	284.00	1,420.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA	1	91%	20.00	18.17
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	1	91%	12.00	10.90
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	1	91%	12.00	10.90
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	1	91%	14.00	12.72
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	1	91%	12.00	10.90
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	1	91%	12.00	10.90
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	1	91%	11.00	10.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	1	91%	12.00	10.90
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	1	100%	52.00	52.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	1	100%	280.00	280.00
85014	HEMATOCRITO	2	8%	6.00	1.00

85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE				2	8%	11.00	1.83
85041	RECuento AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS				2	8%	17.00	2.82
85048	RECuento AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS				2	8%	6.00	1.00
85045	RECuento AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS				2	8%	12.00	1.99
85590	RECuento DE PLAQUETAS				2	8%	6.00	1.00
Subtotal								15,499.04
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
20296	FULVESTRANT	250mg/5mL	INY	5mL	27	100%	337.28	9,107.28
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		2	100%	0.07	0.14
04254	KETOROLACO	10mg	TAB		10	100%	0.08	0.80
Subtotal								9,108.22
Total								24,607.26

Esquema: Ribociclib + Fulvestrant

PATOLOGIA	
	En recurrencia

ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA AMBULATORIA	16	100%	20.00	320.00
19100	TOMA DE MUESTRA - BIOPSIA CORE	1	100%	45.00	45.00
88342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA	1	100%	236.00	236.00
85014	HEMATOCRITO	16	100%	6.00	96.00
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	16	100%	11.00	176.00
85041	RECUESTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	16	100%	17.00	272.00
85048	RECUESTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	16	100%	6.00	96.00
85045	RECUESTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	16	100%	12.00	192.00
85590	RECUESTO DE PLAQUETAS	16	100%	6.00	96.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	16	100%	11.00	176.00
84520	UREA	16	100%	12.00	192.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	16	100%	12.00	192.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	16	100%	12.00	192.00

82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	16	100%	14.00	224.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	16	100%	12.00	192.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	16	100%	12.00	192.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	16	100%	11.00	176.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	16	100%	12.00	192.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	7	100%	52.00	364.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	7	100%	280.00	1,960.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	7	100%	12.00	84.00
82435	DOSAJE DE CLORO	7	100%	12.00	84.00
84132	POTASIO	7	100%	12.00	84.00
84295	SODIO	7	100%	12.00	84.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	389.00	1,945.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	434.00	2,170.00
70460	TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE	5	100%	445.00	2,225.00
72192	TEM DE PELVIS SIN CONTRASTE	5	100%	277.00	1,385.00
78305	GAMMAGRAFIA OSEA (CUERPO ENTERO)	5	100%	284.00	1,420.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA	1	98%	20.00	19.59

82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	1	98%	12.00	11.75
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	1	98%	12.00	11.75
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	1	98%	14.00	13.71
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	1	98%	12.00	11.75
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	1	98%	12.00	11.75
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	1	98%	11.00	10.77
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	1	98%	12.00	11.75
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	1	100%	52.00	52.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	1	100%	280.00	280.00
85014	HEMATOCRITO	2	55%	6.00	6.66
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	2	55%	11.00	12.21
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	2	55%	17.00	18.87
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	2	55%	6.00	6.66
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	2	55%	12.00	13.32
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	2	55%	6.00	6.66
Subtotal					15,561.19

Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
00028	RIBOCICLIB		TAB	200mg	1082	100%	230.97	249,920.51
20296	FULVESTRANT	250mg/5mL	INY	5mL	36	100%	337.28	12,260.37
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		2	100%	0.07	0.14
04254	KETOROLACO	10mg	TAB		10	100%	0.08	0.80
Subtotal								262,181.82
Total								277,743.01

PATOLOGIA	
	En progresión

ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA AMBULATORIA	16	100%	20.00	320.00
19100	TOMA DE MUESTRA - BIOPSIA CORE	1	100%	45.00	45.00
88342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA	1	100%	236.00	236.00
85014	HEMATOCRITO	16	100%	6.00	96.00
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	16	100%	11.00	176.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	16	100%	17.00	272.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	16	100%	6.00	96.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	16	100%	12.00	192.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	16	100%	6.00	96.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	16	100%	11.00	176.00
84520	UREA	16	100%	12.00	192.00

82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	16	100%	12.00	192.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	16	100%	12.00	192.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	16	100%	14.00	224.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	16	100%	12.00	192.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	16	100%	12.00	192.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	16	100%	11.00	176.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	16	100%	12.00	192.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	7	100%	52.00	364.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	7	100%	280.00	1,960.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	7	100%	12.00	84.00
82435	DOSAJE DE CLORO	7	100%	12.00	84.00
84132	POTASIO	7	100%	12.00	84.00
84295	SODIO	7	100%	12.00	84.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	389.00	1,945.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	434.00	2,170.00
70460	TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE	5	100%	445.00	2,225.00
72192	TEM DE PELVIS SIN CONTRASTE	5	100%	277.00	1,385.00
78305	GAMMAGRAFIA OSEA (CUERPO ENTERO)	5	100%	284.00	1,420.00

99203	CONSULTA AMBULATORIA	1	98%	20.00	19.59
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	1	98%	12.00	11.75
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	1	98%	12.00	11.75
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	1	98%	14.00	13.71
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	1	98%	12.00	11.75
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	1	98%	12.00	11.75
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	1	98%	11.00	10.77
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	1	98%	12.00	11.75
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	1	100%	52.00	52.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	1	100%	280.00	280.00
85014	HEMATOCRITO	2	55%	6.00	6.66
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	2	55%	11.00	12.21
85041	RECUESTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	2	55%	17.00	18.87
85048	RECUESTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	2	55%	6.00	6.66
85045	RECUESTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	2	55%	12.00	13.32
85590	RECUESTO DE PLAQUETAS	2	55%	6.00	6.66
Subtotal					15,561.19

Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
00028	RIBOCICLIB		TAB	200mg	1082	100%	230.97	249,920.51
20296	FULVESTRANT	250mg/5mL	INY	5mL	36	100%	337.28	12,260.37
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		2	100%	0.07	0.14
04254	KETOROLACO	10mg	TAB		10	100%	0.08	0.80
Subtotal								262,181.82
Total								277,743.01

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

N.º	Nombres y Apellidos	Profesión/Experticia	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	Andrea RIVERA SANTILLÁN	Médico epidemiólogo y especialista en bioestadística, líder de la ETS-EMC	INS/CETS	Equipo metodológico
2	Naysha BECERRA CHAUCA	Obstetra, Mg. en Salud Pública y Salud Global, metodólogo	INS/CETS	Equipo metodológico
3	Raúl TIMANÁ RUIZ	Médico, economía de la salud, responsable del estudio de costos de enfermedad	INS/CETS	Equipo metodológico
4	Karina Mayra ALIAGA LLERENA	Médico especialista en materia oncológica	INEN	Representante de RON Integrante del Grupo de Trabajo
5	Zaida MORANTE	Médico especialista en materia oncológica	INEN	Integrante del Grupo de Trabajo
6	Jorge HUAMANCHUMO	Médico especialista en materia oncológica	IREN Norte	Integrante del Grupo de Trabajo
7	Rocío del Pilar CISNEROS	Médico especialista en materia oncológica	IREN Norte	Integrante del Grupo de Trabajo
8	Milagros ZAPATA	Médico especialista en materia oncológica	FISSAL	Integrante del Grupo de Trabajo
9	Vladimir FLORES	Médico	FISSAL	Integrante del Grupo de Trabajo
10	Cristopher DÁVILA ESPINOZA	Químico farmacéutico, especialista en farmacia clínica	DIGEMID	Integrante del Grupo de Trabajo
11	Teresa SUAREZ	Médico	DGAIN	Integrante del Grupo de Trabajo



N.º	Nombres y Apellidos	Profesión/Experticia	Institución de procedencia	Rol en el proceso
12	Javier SOSA CABEZAS	Médico especialista en gestión	DPCAN	Integrante del Grupo de Trabajo
13	Kristian CUEVA	Medico	IREN NORTE	Integrante del Grupo de Trabajo
14	David CALSINA	Medico	DPCAN	Integrante del Grupo de Trabajo

ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS

Se presenta el análisis 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
Andrea Mercedes RIVERA SANTILLAN	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Naysha BECERRA CHAUCA	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Raúl TIMANÁ RUIZ	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Karina Mayra ALIAGA LLERENA	Representante de RON Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Zaida MORANTE	Representante del INEN Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Jorge HUAMANCHUMO	Representante del IREN NORTE Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Rocío del Pilar CISNEROS	Representante del IREN NORTE Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Milagros ZAPATA	Representante de FISSAL Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Vladimir FLORES	Representante de FISSAL Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Cristopher DÁVILA ESPINOZA	Representante de DIGEMID Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna



Teresa SUAREZ	Representante de DGAIN Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Javier SOSA CABEZAS	Representante de DPCAN Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Kristian CUEVA	Representante de IREN NORTE Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
David CALSINA	Representante de DPCAN Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna

ANEXO 7. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

PREGUNTA:

¿Debería usarse ribociclib + fulvestrant en mujeres post menopaúsica o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante, o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica, ECOG 0-1, en comparación con solo fulvestrant?

Población:	Pacientes adultos mujeres post menopaúsica o varones con el diagnóstico de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante, o progresión a la primera línea de terapia endocrina (*) para enfermedad metastásica, ECOG 0-1.
Intervención:	Ribociclib + Fulvestrant
Comparador:	Fulvestrant
Desenlaces principales / Tipo de desenlace	Críticos: sobrevida global, calidad de vida, eventos adversos serios Importantes: Eventos adversos grado 3 De importancia limitada: sobrevida libre de progresión
Escenario / Contexto:	Tercer nivel de atención
Perspectiva:	Sistema Público de Salud peruano
Contexto:	Establecimientos del Ministerio de Salud
Conflictos de interés:	Los miembros del grupo de trabajo declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar.

* Anastrozol o tamoxifeno.

† Dosis de ribociclib: 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. Según la ficha técnica de DIGEMID, el tratamiento debe continuar mientras el paciente obtenga beneficio clínico de la terapia o hasta que se presente una toxicidad inaceptable. Dosis de fulvestrant: La dosis recomendada es 500 mg a intervalos de una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial.

EVALUACIÓN

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<p>Necesidad clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUDEME - <u>No existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUDEME (necesidad no cubierta).</u> 	<p>Para pacientes que han progresado terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante, o a línea de terapia endocrina (*) en contexto metastásico, no se encuentran en el PNUME otras alternativas de inhibidores de aromatasa efectivas para tratar a estas pacientes. El fulvestrant no se encuentra dentro del PNUME.</p>	
<p>Efectos deseables</p> <p><i>¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Trivial - Pequeño - Moderado - Grande - Varía - No sé 	<p>Sobrevida Global (% de muertes) Certeza baja, beneficio moderado (+9% muertes)</p> <p>Sobrevida Global (meses) Certeza baja, beneficio pequeño(+6 meses)</p> <p>Calidad de vida (puntaje) Certeza moderada, beneficio trivial(+0.04 puntos)</p> <p>Entre todos los desenlaces se consideró: Efecto deseable: MODERADO</p>	
<p>Efectos indeseables</p> <p><i>¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Grande - Moderado - Pequeño - Trivial - Varía - No sé 	<p>Eventos adversos serios (% de eventos) Certeza baja, daño grande (+12% eventos)</p> <p>Eventos adversos grado 3 (% de eventos) Neutropenia grado 3, Certeza moderada (+56.4%) Leucopenia grado 3, Certeza moderada (+16.4%) Infecciones Grado 3, Certeza baja(3.9%) Diarrea grado 3, Certeza Muy baja(-0.2)</p> <p>Entre todos los desenlaces se consideró: Efecto indeseable: MODERADO</p>	
<p>Certeza de la evidencia</p> <p><i>¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?</i></p>	<p>- La menor certeza de evidencia de los desenlaces evaluados es: Baja. Por ende,</p>	

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> - Muy baja - Baja - Moderada - Alta - Ningún estudio incluido 	<p>Certeza global de la evidencia: BAJA</p>	
<p>Balance de efectos <i>¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Favorece a la intervención - Varía - No lo sé 	<p>El balance de efecto determinado por el panel fue: Probablemente favorece a la intervención</p>	<p>Un miembro del grupo de trabajo señaló que los participantes están realizando la votación fuera de los umbrales preestablecidos y fuera de la evidencia, no se está tomando en cuenta el dato objetivo de la seguridad en el criterio del balance de los efectos.</p> <p>Se decidió por votación.</p> <p>Los representantes de DPCAN, RON, instituciones solicitantes (IREN Norte, e INEN), y DGAIN señalaron que el balance “probablemente favorece a la intervención”; mientras que los representantes de DIGEMID y de FISSAL señalaron que “probablemente favorece al comparador”. Por lo que, por mayoría, se consideró que el balance “probablemente favorece a la intervención”.</p>
<p>Nivel de innovación</p> <ul style="list-style-type: none"> - TS no innovadora - TS innovadora 	<p>El Panel acordó: En términos de eficacia y certeza de evidencia, la tecnología no es innovadora</p>	

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<p>Equidad <i>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Reducida - Probablemente reducida - Probablemente ningún impacto - Probablemente aumentada - Aumentada - Varía - No lo sé 	<p>El panel deliberó sobre los siguientes argumentos: Actualmente la TS no está disponible y en el caso en que esté disponible no implicaría la implementación de un procedimiento o uso de alguna tecnología o barreras adicional.</p> <p>El impacto sobre la equidad se consideró: Probablemente ningún impacto</p>	<p>-</p>
<p>Recursos necesarios <i>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Costos extensos - Costos moderados - Costos y ahorros mínimos - Ahorros moderados - Ahorros extensos - Varía - No sé 	<p>Luego de la exposición del estudio de costos con datos locales, el panel reconoce en votación la existencia de:</p> <p>Costos extensos</p>	
<p>Costo-efectividad <i>¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Favorece a la intervención - Varía - Ningún estudio incluido 	<p>No se hallaron estudios de costo-efectividad.</p>	

RESUMEN DE JUICIOS

Criterio	Juicio						
	Existe alternativa				No existe alternativa (Necesidad no cubierta)		
Efectos deseables	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé
Efectos indeseables	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	No lo sé
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		Ningún estudio incluido
Balance de efectos	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
Nivel de innovación	TS no innovadora			TS innovadora			
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
Recursos necesarios	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
Costo-efectividad	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

TIPO DE RECOMENDACIÓN

RECOMENDACIÓN A FAVOR
 Se recomienda el uso

Redacción de la recomendación
a. Recomendación formulada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC

En mujeres post menopáusicas o varones, con de cáncer de mama receptor hormonal positivo (+), HER2 negativo (-), con recurrencia dentro de los 12 meses después de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante, o progresión a la primera línea de terapia endocrina para enfermedad metastásica y ECOG 0-1, el grupo de trabajo recomienda el uso de ribociclib + fulvestrant (**recomendación a favor en base a una certeza global de evidencia baja**).

- Al existir evidencia de baja calidad, la IPRESS que utilice ribociclib + fulvestrant en la población especificada en esta ETS deberá generar evidencia sobre su efectividad clínica y remitirla a RENETSA, anualmente. Esta información será utilizada en una reevaluación de la recomendación en un plazo de 2 años.
- Se debe tomar en cuenta que, la evidencia que justifica la recomendación no incluyó varones por lo que no se cuenta con evidencia directa para la recomendación del tratamiento en dicho segmento de la población.

Comentario:

El Grupo de Trabajo emitió esta recomendación por mayoría. Los representantes de DPCAN, RON, instituciones solicitantes (IREN Norte, e INEN), y DGAIN manifestaron que, si bien los criterios se ven dispersos en la tabla de evidencia a la decisión, se valora el hecho que hay necesidad clínica y que el balance de los efectos probablemente favorezca a la tecnología sanitaria sin disminuir la equidad. Asimismo, señalan que, según su experiencia clínica, los eventos adversos serios son manejables y que, si bien estos eventos adversos serios son de magnitud moderada, valoran más los beneficios que los daños; Sin embargo, los representantes de DIGEMID y de FISSAL estuvieron en desacuerdo debido a que la evidencia tenía falencias que disminuyeron su certeza. Además, mencionaron que es probable que la intervención pueda producir daños importantes dado que el intervalo de confianza del efecto en la supervivencia global cruzaba el valor de no efecto e incluía valores que denotaban un aumento del riesgo de muerte. Por ende, el grupo de trabajo consensuó que, al existir evidencia de baja calidad, la IPRESS que utilice ribociclib + fulvestrant en la población especificada en esta ETS deberá generar evidencia sobre su efectividad clínica y remitirla a RENETSA, anualmente. Esta información será utilizada en una reevaluación de la recomendación en un plazo de 2 años.

b. Justificación

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance probablemente favorece la intervención	En base a la información presentada sobre la eficacia y seguridad, el Grupo de trabajo consideró por mayoría que el balance entre efectos deseables e indeseables probablemente favorece a la intervención.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como baja	La certeza global de la evidencia evaluada se consideró como baja, debido a que fue la certeza más baja de todos los desenlaces críticos evaluados.
Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales	La recomendación fue emitida valorando los desenlaces críticos: sobrevida global, calidad de vida, y eventos adversos serios. Todos corresponden a desenlaces críticos.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	No hay estudios	No se halló evidencia sobre costo-efectividad.