

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de ribociclib (Kisqali®) en cáncer de mama avanzado con expresión de receptores hormonales

IPT, 24/2018. V1

Fecha de publicación: 25 de julio de 2018<sup>†</sup>

El cáncer de mama es el más frecuente en la población femenina a nivel mundial y la primera causa de muerte por cáncer. Cada año se diagnostican en España 26.500 nuevos casos. A pesar de las importantes mejoras en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad en los últimos años, en nuestro país se producen unas 6.500 muertes anualmente (1).

En el cáncer de mama se identifican varios subgrupos definidos según características genómicas o moleculares. Desde el punto de vista clínico se definen tres grandes grupos con implicación en la selección de la mejor estrategia terapéutica: tumores con receptores hormonales (RH) positivos para estrógenos +/- progesterona y HER2 negativo (RH+ y Her2-), tumores HER2 positivo (sobre-expresan la proteína HER2 o amplifican el gen c-erbB-2), y tumores triple negativo (no expresan receptores hormonales ni HER2). Aproximadamente 2/3 de los tumores tienen expresión de receptores hormonales (2,3).

El cáncer de mama metastásico supone en torno a un 5% de los diagnósticos iniciales y se estima un 20% de las pacientes presentan una recaída a distancia después de haber recibido un tratamiento locoregional y sistémico adecuado.

Aproximadamente, 1/3 de las pacientes actualmente con cáncer de mama metastásico RH+/HER-2 negativo están vivas más allá de los 5 años. Para este subgrupo, el tratamiento hormonal es la principal opción terapéutica. De acuerdo con las principales guías de práctica clínica, solo se contempla la opción de tratamiento quimioterápico en aquellos casos en los que la extensión de la enfermedad o su localización resulta amenazante a corto plazo para la vida de la paciente, o cuando hay una afectación visceral importante o muy sintomática (4).

En la selección del mejor tratamiento endocrino influye el estado hormonal de la paciente, debiéndose realizar una adecuada diferenciación entre la paciente pre-menopáusica y la post-menopáusica (2).

Actualmente, la primera línea de tratamiento hormonal para las pacientes que no han recibido ningún tipo de tratamiento previo es un inhibidor de aromatasa IA o fulvestrant. Mientras que para la paciente que ha recibido tratamiento previamente, las opciones pasan por el uso de un inhibidor de aromatasa (si han transcurrido más de 12 meses desde la finalización de tratamiento adyuvante endocrino previo) o bien fulvestrant (5,6,7).

Las medianas de tiempo a la progresión oscilan desde los 10 a los 20 meses en función del volumen de enfermedad metastásica, la localización de la misma, y el escenario de mayor o menor hormono-sensibilidad. (3)

La selección de líneas posteriores de hormonoterapia viene determinada por el beneficio obtenido en la línea previa y por el tipo

de tratamiento hormonal empleado. Para estos casos, tanto fulvestrant como la combinación de everolimus y exemestano han demostrado ser estrategias eficaces.

A pesar de la definición clínica y biológica de hormonodependencia, en torno a un 40% de las pacientes son resistentes desde el inicio (resistencia natural o intrínseca) y el 100% de las que responden terminan desarrollando resistencias al tratamiento hormonal (resistencia adquirida). En ese momento, frecuentemente las pacientes reciben quimioterapia, con baja o moderada actividad clínica y habitualmente asociada a una toxicidad significativa (4).

## RIBOCICLIB (KISQALI®)

Ribociclib, en combinación con un inhibidor de la aromatasa, está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor hormonal (RH) positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, como tratamiento hormonal inicial (8).

El tratamiento con ribociclib lo debe iniciar un médico con experiencia en el uso de tratamientos para el cáncer.

La dosis recomendada es de 600 mg de ribociclib (tres comprimidos recubiertos con película de 200 mg) una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento, lo que completa el ciclo de 28 días. El tratamiento debe continuar mientras la paciente obtenga beneficio clínico de la terapia o hasta que se presente una toxicidad inaceptable.

Ribociclib se debe utilizar junto con 2,5 mg de letrozol o bien otro inhibidor de la aromatasa. El inhibidor de la aromatasa se debe tomar por vía oral una vez al día de forma continuada durante todo el ciclo de 28 días.

Ribociclib se puede tomar con o sin comida. Se debe evitar tomar granada o zumo de granada y pomelo o zumo de pomelo, pues se sabe que éstos inhiben los enzimas del citocromo CYP3A4 y pueden aumentar la exposición de ribociclib.

## Farmacología

Ribociclib (LEE011) es un inhibidor altamente selectivo y reversible de las quinasas dependientes de ciclina (CDK) 4 y 6 con biodisponibilidad oral.

La ciclina D1 y las CDK 4/6 son proteínas con una función biológica muy relevante en el control del ciclo celular. Ribociclib a través de la inhibición de CDK4/6, reduce la proliferación celular mediante el bloqueo de la progresión de la célula de la fase G1 a la fase S del ciclo celular.

Estudios con ribociclib en diferentes paneles de líneas celulares de cáncer de mama muestran una alta actividad antitumoral en subtipos luminales (HR+/HER2-). Estos estudios muestran también la capacidad de ribociclib para disminuir el estado de fosforilación de la proteína de retinoblastoma, lo cual se correlaciona con regresión del tumor en modelos in vivo. Estos mismos modelos muestran una mayor actividad antitumoral cuando se dan de manera combinada con letrozol (8).

Desde el punto de vista farmacocinético ribociclib tiene una absorción rápida con una T<sub>max</sub> en humanos entre 2-4 horas. Su aclaramiento en humanos sanos es moderado con una semivida plasmática de 30-55 horas. CYP3A4, y en menor medida FMO3, han sido identificados como los principales sistemas encargados del aclaramiento metabólico de ribociclib. Por este motivo, debe evitarse el uso concomitante de fármacos inductores o inhibidores potentes de CYP3A4.

Ribociclib y sus metabolitos se eliminan principalmente por vía fecal, con una pequeña contribución de la vía renal. No se han observado efectos en pacientes con alteración leve y moderada del aclaramiento renal. No hay datos en paciente con alteración severa

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 26 de junio de 2018.

de la función renal (aclaramiento de creatinina <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). La exposición al fármaco aumentó en dos veces en aquellas pacientes con disfunción hepática moderada o severa. Si bien, en un estudio en pacientes con disfunción hepática moderada (N=47) no se observó ningún efecto. No obstante, esto debe confirmarse en nuevos estudios.

Por tanto, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, con un control estrecho de los signos de toxicidad. Tampoco es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase Child-Pugh A), de acuerdo a un estudio farmacocinético en individuos sanos y en individuos sin cáncer con la función hepática alterada. Las pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase Child-Pugh B) y con insuficiencia hepática grave (clase Child-Pugh C) pueden presentar un aumento de la exposición a ribociclib y se recomienda una dosis inicial de 400 mg de ribociclib una vez al día.

### Eficacia

La evidencia de eficacia de ribociclib se basa en el programa MONALEESA consistente en tres estudios fase III: CLEE011A2301 (MONALEESA-2) en primera línea de pacientes postmenopáusicas en combinación con IA, CLEE011E2301 (MONALEESA-7) en primera línea de pacientes premenopáusicas en combinación con tamoxifeno y goserelina o IA y goserelina, y CLEE011F2301 (MONALEESA-3) en primera y segunda línea de pacientes postmenopáusicas en combinación con fulvestrant (9).

El estudio pivotal CLEE011A2301 (MONALEESA-2) es un estudio fase III multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego que compara la administración de letrozol con la combinación de ribociclib y letrozol, en pacientes postmenopáusicas diagnosticadas de cáncer de mama avanzado o metastásico RH+/HER2-, que no hubieran recibido ninguna terapia sistémica previa para enfermedad avanzada. Entre los criterios de inclusión del estudio se destaca la presencia de enfermedad medible según los criterios RECIST (v1.1) o enfermedad ósea solo, estado funcional según ECOG de 0 a 1 y función medular adecuada. Además, se incluyeron pacientes que hubieran recibido terapia adyuvante o neoadyuvante. Si la terapia neoadyuvante o adyuvante previa incluyó letrozol o anastrozol, el intervalo libre de enfermedad debió ser superior a 12 meses desde la finalización del tratamiento hasta la aleatorización.

El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP). Como objetivos secundarios se establecieron: la supervivencia global, la tasa de repuesta y de beneficio clínico, la seguridad y tolerabilidad, y la calidad de vida. El estudio también incluyó como objetivos exploratorios la búsqueda de biomarcadores, entre otros.

Se aleatorizaron un total de 668 pacientes en una proporción de 1:1 para recibir 600 mg de ribociclib y letrozol (n=334), o bien placebo y letrozol (n=334), estratificados según la presencia de metástasis viscerales en hígado y/o pulmón (Sí [n=292 (44%)] frente a su ausencia [n=376 (56%)]). En el estudio no se permitió el cruce de las pacientes al brazo de ribociclib durante el estudio, ni después de la progresión de la enfermedad.

Las principales características de las pacientes estuvieron bien balanceadas entre los 2 brazos del ensayo. Las pacientes que se incluyeron en este estudio tenían una mediana de edad de 62 años (intervalo 23 a 91). El 44,2% eran mayores de 65 años, incluyendo 69 mayores de 75 años. Las pacientes incluidas eran en su mayoría caucásicas (82,2%), con un pequeño porcentaje de asiáticas (7,6%), y mujeres de raza negra (2,5%). Todas las pacientes presentaban un estado funcional ECOG de 0 a 1. El 43,7% de las pacientes habían recibido quimioterapia en el contexto neoadyuvante o adyuvante, y el 52,4% habían recibido tratamiento antihormonal en el contexto

neoadyuvante o adyuvante antes de la entrada en el estudio. El 34,1% de las pacientes eran metastásicas *de novo*. El 20,7% de las pacientes tenían enfermedad ósea exclusivamente, y el 59,0% presentaban enfermedad visceral. Las pacientes con tratamiento (neo) adyuvante previo con anastrozol o letrozol debían haber completado dicho tratamiento al menos 12 meses antes de la aleatorización al ensayo.

La variable principal del estudio se alcanzó en el análisis intermedio planificado que se llevó a cabo después de observar el 80% de los eventos planeados de supervivencia libre de progresión (SLP), utilizando la escala de Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos «*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*» (RECIST v1.1), basado en la valoración del investigador en la población total (todos los pacientes aleatorizados), y confirmada por una valoración radiológica ciega por un comité central independiente.

Los resultados de eficacia demostraron una mejora estadísticamente significativa de la SLP en las pacientes que recibieron ribociclib más letrozol comparado con las pacientes que recibieron placebo más letrozol tras su evaluación a los 12, 18 y 24 meses (8) (ver tabla 1). Los últimos datos analizados del ECA pivotal mostraron que la combinación de ribociclib + letrozol aumentó en 9,3 meses la mediana de SLP frente a letrozol. Los datos de SLP a los 12 y 18 meses fueron coincidentes con la evaluación ciega del comité central. Con respecto a la tasa de respuesta global, la combinación mejora los resultados de la monoterapia (40,7% vs 27,5%). Con tasa de beneficio clínico superiores (79,9% vs 73,1%).

**Tabla 1. Resultados de la variable SLP del ensayo clínico MONALEESA-2.**

Resultado	Análisis intermedio de SLP* (datos de 29-Enero-2016)		Segunda actualización del análisis de SLP* (datos de 02-Enero-2017)	
	Ribociclib + letrozol (n = 334)	Placebo + letrozol (n = 334)	Ribociclib + letrozol (n = 334)	Placebo + letrozol (n = 334)
Mediana de SLP (meses) (IC 95%)	NA (19,3-NA)	14,7 (13,0-16,5)	25,3 (23,0-30,3)	16,0 (13,4-18,2)
Hazard ratio (IC 95%)	0,556 (0,429—0,720)		0,568 (0,457—0,704)	
Valor p	3,29x10 <sup>-6</sup>		9,63x10 <sup>-8</sup>	

\*Datos del análisis de SLP evaluada por el investigador<sup>2</sup>. Enero 2016 (12 meses); enero 2017 (24 meses).

NA: no alcanzada.

Los datos del estado de salud global/calidad de vida «EORTC-QLQ-C30» no mostraron diferencias significativas entre el brazo de ribociclib más letrozol y el brazo de placebo más letrozol.

Con respecto a la supervivencia global (SG), no se observó diferencia estadísticamente significativa entre el brazo de ribociclib más letrozol y el brazo de placebo más letrozol (HR 0,746 [IC 95%: 0,517, 1,078]). Sin embargo, los datos de SG no son todavía maduros.

Se llevaron a cabo una serie de análisis de SLP por subgrupos pre-especificados de acuerdo a los factores pronósticos y las características iniciales, para investigar la consistencia interna del efecto del tratamiento. Se observó una reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en favor del brazo de ribociclib más letrozol en todos los subgrupos de pacientes individuales por edad, raza, quimioterapia previa adyuvante o neoadyuvante, terapia hormonal previa, afectación visceral de hígado y/o pulmón, y enfermedad metastásica sólo ósea.

Esto fue evidente en pacientes con metástasis en el hígado y/o pulmón (HR de 0,561 [IC 95%: 0,424, 0,743], mediana de supervivencia libre de progresión [mSLP] 24,8 meses para ribociclib más letrozol frente a 13,4 meses para letrozol solo) o sin metástasis en el hígado y/o pulmón (HR de 0,597 [IC 95%: 0,426, 0,837], mediana de supervivencia libre de progresión (mPFS) 27,6 meses frente a 18,2 meses).

### Seguridad

Los datos de seguridad descritos a continuación se basan en los datos del ensayo clínico de fase III con una mediana de duración de la exposición a ribociclib más letrozol de 13 meses (58,1% de los pacientes estuvieron expuestos durante  $\geq 12$  meses).

Se notificaron reducciones de dosis debido a eventos adversos, independientemente de la causalidad, en un 44,6% de los pacientes que recibieron ribociclib más letrozol y se notificaron interrupciones permanentes del tratamiento debido a un evento adverso (EA) en un 7,5% de los pacientes, mientras que en el grupo de letrozol fue de un 2,09%. En el brazo de ribociclib + letrozol, el 81,2% de los pacientes experimentaron un EA grado 3-4 frente al 32,7% de los pacientes del brazo de letrozol en monoterapia.

Los EA más frecuentes (notificados con una frecuencia  $\geq 20\%$ ) que resultaron superiores con ribociclib más letrozol frente a placebo más letrozol fueron; neutropenia, leucopenia, cefalea, dolor de espalda, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, estreñimiento, alopecia y erupción cutánea; y los EA más frecuentes de grado 3/4 (notificados con una frecuencia  $\geq 2\%$ ) que resultaron superiores con ribociclib más letrozol frente a placebo más letrozol fueron: neutropenia, leucopenia, pruebas de función hepática anormales, linfopenia, hipofosfatemia, vómitos, náuseas, fatiga y dolor de espalda, respectivamente.

Las reacciones adversas más relevantes desde el punto de vista clínico son:

**Neutropenia:** Resultó la reacción adversa notificada de forma más frecuente en el brazo ribociclib y letrozol (74,3%) mientras que el grupo de letrozol se notificó en el 5,2% de los pacientes, y se registró como grado 3 ó 4 en un 59,6% de las pacientes asignadas a ese grupo que recibieron ribociclib y letrozol en el ensayo de fase III (basado en hallazgos de laboratorio). La mediana de tiempo hasta la resolución del grado  $\geq 3$  (hasta la normalización o mejoría a grado  $< 3$ ) fue de 15 días en el grupo de tratamiento de ribociclib más letrozol, después de la interrupción y/o reducción y/o suspensión del tratamiento. Se notificó neutropenia febril en alrededor del 1,5% de las pacientes expuestas a ribociclib en el ensayo de fase III. La suspensión del tratamiento debido a neutropenia fue baja (0,9%).

**Prolongación de QT:** El 7,5% de las pacientes en el brazo de ribociclib más letrozol y el 2,4% en el brazo de placebo más letrozol presentaron al menos un acontecimiento de prolongación del intervalo QT. No se notificó ningún caso de *torsade de pointes*. Se realizaron interrupciones/ajustes de dosis en un 0,9% de las pacientes tratadas con ribociclib más letrozol debido al QT prolongado en el electrocardiograma y síncope.

Un análisis centralizado de los datos de ECG (media de triplicados) mostró 11 pacientes (3,3%) y 1 paciente (0,3%) con al menos un QTcF post-basal  $> 480$  msec en el brazo de ribociclib más letrozol y el brazo de placebo más letrozol, respectivamente. Entre las pacientes que presentaron una prolongación del QTcF  $> 480$  msec, la mediana de tiempo hasta la aparición fue de 15 días y estos cambios fueron reversibles con la interrupción y/o la reducción de la dosis.

Dados los efectos del ribociclib sobre la prolongación del intervalo QTc, debe de evitarse el uso concomitante de fármacos inhibidores fuertes del CYP3A4 como: claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, ritonavir, nefazodona, nelfinavir,

posaconazol, saquinavir, telaprevir, telithromicina, verapamilo y voriconazol.

**Toxicidad hepatobiliar:** Se observó toxicidad hepatobiliar en una mayor proporción de pacientes en el brazo de ribociclib más letrozol que en el brazo de placebo más letrozol (24,0% frente a 13,6%, respectivamente), con más eventos adversos de grado 3/4 notificados en las pacientes tratadas con ribociclib más letrozol (11,4% frente a 3,6%, respectivamente). Las elevaciones de ALAT y ASAT fueron la causa principal, con una proporción de EA grado 3/4 en el caso de ALAT de 10,2% vs. 1,2%, y en el caso de ASAT de 6,9% vs. 1,5% en el grupo de ribociclib y letrozol frente a letrozol en monoterapia. Se notificaron interrupciones y/o ajustes de la dosis debido a acontecimientos de toxicidad hepatobiliar en un 8,4% de las pacientes tratadas con ribociclib más letrozol e interrupciones del tratamiento con ribociclib más letrozol debidas a pruebas de la función hepática anormales o hepatotoxicidad en un 3,0% y 0,6% de los pacientes respectivamente.

## DISCUSIÓN

La hormonoterapia es el tratamiento recomendado para la mayoría de pacientes con cáncer de mama en estadio avanzado/metastásico que expresan receptores hormonales. Sólo en situaciones de disfunción de órganos vitales o sintomatología mal controlada que precise de una rápida respuesta, el tratamiento de quimioterapia pasa a ser la mejor alternativa.

En la definición de la mejor opción de tratamiento hormonal es importante identificar de manera correcta el estado hormonal de la paciente; y en concreto para el uso de ribociclib se debe asegurar que la paciente está en post-menopausia o asociar medidas de supresión ovárica si no es así.

La primera línea de tratamiento hormonal en la actualidad la comparten fulvestrant, fundamentalmente para aquellas mujeres que no han recibido tratamiento hormonal previamente, o aquellas que progresan a inhibidores de aromatasa en adyuvancia precozmente (durante tratamiento o antes de los 12 meses desde la finalización), y los inhibidores aromatasa para el resto de las situaciones en primera línea.

Ribociclib en combinación con letrozol ha demostrado superioridad en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) en primera línea de enfermedad avanzada frente a letrozol, en pacientes postmenopáusicas que no han recibido tratamiento hormonal para la enfermedad avanzada, como en las que sí lo habían recibido en el ámbito de la adyuvancia. Si el tratamiento previo es un inhibidor de aromatasa debe haber transcurrido al menos 12 meses después de la finalización del mismo.

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

En relación a las variables secundarias, la combinación de ribociclib y letrozol mejoró de forma estadísticamente significativa la tasa de respuesta global y la tasa de beneficio clínico frente a letrozol, no pudiéndose obtener datos maduros de SG.

Una de las limitaciones del estudio, como ya se ha señalado, es que los datos de SG son aún inmaduros. Cuando estén disponibles se podrá conocer con más exactitud la eficacia del fármaco. Otra limitación que debe señalarse es que hay poblaciones no están bien representadas en el ensayo clínico como son las pacientes con muy bajo intervalo libre de enfermedad ( $< 24$  meses) que representan solo el 5% de la pacientes incluidas, pacientes premenopáusicas y pacientes con mal estado general (ECOG  $\geq 2$ ). Teniendo en cuenta la toxicidad hematológica o cardíaca; no está bien explorado el beneficio en pacientes con una cifra basal baja de leucocitos ( $<$

3000) y debe evitarse su uso en aquellas pacientes con alteraciones del electrocardiograma (ECG) consistentes en QT prolongado, o que toman alguna medicación que pueda prolongarlo. El uso del fármaco obliga a la realización de ECG antes del inicio (basal), a los 14 días, y al inicio del segundo ciclo. También es importante monitorizar los iones en sangre (calcio, magnesio, fósforo y potasio) antes de cada tratamiento, al menos durante los 6 primeros ciclos. Asimismo, se deben realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con ribociclib.

En el estudio fase III CLEE011F2301 (MONALEESA-3) la combinación de ribociclib con fulvestrant demostró una mejora en la SLP estadísticamente significativa, en comparación a placebo con fulvestrant: 20,5 meses (IC 95%, 18,5 - 23,5 meses) comparado con 12,8 meses (IC 95%, 10,9 - 16,3 meses), respectivamente (HR 0,593 [IC 95%: 0,480, 0,732; p<0,001]). Se observó un efecto consistente del tratamiento en las poblaciones incluidas tanto pacientes metastásicas *de novo* como pretratada con una línea de tratamiento hormonal previo para enfermedad avanzada (10).

No se dispone de comparaciones directas con palbociclib (otro inhibidor CDK4/6). La variable principal empleada y el diseño de los estudios MONALEESA-2 y PALOMA-2 fueron, en general, bastante similares. Comparaciones indirectas publicadas (11) no han detectado diferencias estadísticamente significativas en las variables SLP y TRG entre palbociclib-letrozol y ribociclib-letrozol en pacientes con cáncer de mama avanzado RH positivo, HER2 negativo sin tratamiento sistémico previo (SLP; HR: 1,15 [IC95% 0,82 — 1,61]; TRG; HR: 0,82 [IC95% 0,61 — 1,10]). Debe tenerse en cuenta que hay algunas diferencias en las características de la pacientes incluidas en ambos estudios (12) (principalmente, el mayor porcentaje de pacientes con intervalo libre de enfermedad ≤12 meses en el estudio PALOMA-2, el mayor porcentaje de pacientes con afectación visceral en el estudio MONALEESA-2 o el mayor número de localizaciones metastásicas (>3) del estudio PALOMA-2) que obligan a interpretar con cautela estos hallazgos, particularmente para la variable de TRG, que fue objetivo secundario de los estudios. Sin embargo, con los datos disponibles actualmente, ambas opciones de tratamiento podrían considerarse similares en términos de SLP.

Otra consideración merece el perfil de toxicidad: diferente para ambos fármacos. En concreto para ribociclib cabe destacar las elevadas tasas de alteración de enzimas hepáticas (grado 3/4: 11,4% vs 3,8%) y la prolongación de QT.

El empleo de ribociclib en combinación con hormonoterapia en paciente premenopáusicas requiere del bloqueo ovárico con análogos de LHRH, radioterapia o cirugía (13).

## CONCLUSIÓN

Ribociclib añadido al tratamiento hormonal de referencia ha demostrado eficacia como primera línea en el tratamiento de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado con RH positivos, HER2 negativos con un incremento estadísticamente significativo de 9,3 meses de mediana de SLP frente a letrozol (HR= 0,568). En la actualidad, no se disponen de datos maduros de supervivencia global.

Comparaciones indirectas entre ribociclib y palbociclib (combinados con letrozol), no permiten establecer diferencias en términos de SLP entre ambos medicamentos.

En relación al perfil de seguridad, el tratamiento con ribociclib precisa de una adecuada función medular y hepática (GOT/GPT<3N) así como de control ECG con QTcF <450, evitándose asociación con fármacos o alteraciones hidroelectrolíticas que prolongan dicho QT.

Por todo ello, ambos medicamentos pueden considerarse alternativas terapéuticas válidas para la generalidad de los pacientes,

salvo características de los mismos que condicionen la elección de uno u otro fármaco en términos de toxicidad.

Atendiendo a los datos de actividad y seguridad ribociclib puede ser útil en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, con expresión de receptores hormonales (>10%) y HER-2 negativo, en estadio metastásico o enfermedad locoregional irresecable, en progresión clínica o radiológica pero en ausencia de crisis visceral o enfermedad rápidamente progresiva y con unas expectativas de vida superiores a tres meses.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Tras el análisis farmacoeconómico realizado, no se considera necesario modificar el posicionamiento del fármaco. La selección de ribociclib o palbociclib en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado ER positivo y HER2 negativo que no hayan recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada, combinado con un IA, se basará en criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

1. Las Cifras del Cáncer en España 2016. SEOM: [http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS\\_CIFRAS\\_DEL\\_CANCER\\_EN\\_ESP\\_2016.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESP_2016.pdf). Acceso diciembre 2016.
2. Gavilá J, Lopez-Tarruella S, Saura C, et al. SEOM clinical guidelines in metastatic breast cancer 2015. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(12):946-55.
3. Zamora P, Servitja S, Santaballa A, et al. CASCADE study: Treatment and clinical outcomes of metastatic breast cancer by tumor immunophenotypes. [abstract]. In: Proceedings of the Thirty-Eighth Annual CTSC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium: 2015 Dec 8-12; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2016;76 (4 Suppl):Abstract nr P3-07-39.
4. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, et al. E3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol*. 2017Jan 1;28(1):16-33
5. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2016; 34(25):3069-103.
6. NCCN Guidelines. Breast Cancer. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf). Acceso diciembre 2017.
7. Guía GEICAM de Práctica Clínica Para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico. Madrid 2015. ISBN: 978-84-938762-6-5.
8. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report. Ribociclib® (ribociclib) [Internet]. Londres: EMA; Aug 2017. Procedure number: EMEA/H/C/004213/0000. [consultado 13/4/2018 URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/004213/WC500233999.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004213/WC500233999.pdf).
9. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 3;375 (18):1738-48.
10. Slamon D, Neven P, Chia S, Fasching P, De Laurentiis M, Im S, 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. *J Clin Oncol*. 2018 Jun 3;JCO2018789909. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909.



11. Eficacia relativa de Palbociclib y Ribociclib en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Comparación Indirecta AETSA 2018.
12. Ramos-Esquível A, Hernández-Steller H, Savard MF, Landaverde. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors as first-line treatment for post-menopausal metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of phase III randomized clinical trials. *Breast Cancer*. 2018 Feb 22. doi: 10.1007/s12282-018-0848-6. [Epub ahead of print].
13. Tripathy D, Im S, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 May 24. pii: S1470-2045(18)30292-4. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4.

## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

**Juan de la Haba Rodríguez**

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Reina Sofía.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.