

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Informe de Ribociclib (Kisqali®) como tratamiento endocrino inicial del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, con expresión de receptores hormonales y HER2 negativo.

1. RESUMEN

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en mujeres a nivel mundial. Cada año se diagnostican en España 26.500 nuevos casos, con unas 6400-6500 muertes al año por esta causa. El cáncer de mama es una enfermedad biológicamente diversa con varios subgrupos definidos según sus características genómicas o moleculares. A nivel clínico se definen habitualmente tres grupos con diferentes necesidades terapéuticas: tumores con receptores hormonales (RH) positivos para estrógenos +/- progesterona (hormono-dependiente o luminales) y HER2 negativo (RH+ y Her2-), tumores HER2 positivo (sobre-expresan la proteína HER2), y tumores triple negativo (con receptores hormonales y HER2 negativos). Aproximadamente el 60-65% de los casos son tumores RH+ y Her2-, el 20-25% tumores Her2+, y el 15-18% tumores TN.

En las pacientes que debutan con enfermedad metastásica (aproximadamente el 5%) y las pacientes que presentan una recaída a distancia tras el tratamiento inicial (20-25%) el tratamiento sistémico es la principal opción.

La supervivencia global media del cáncer de mama metastásico en nuestro medio para las pacientes con tumores RH+ y Her2- es de 38 meses; en este subgrupo de pacientes, el 30-35% de las pacientes están vivas más allá de los 5 años del diagnóstico de enfermedad diseminada. De acuerdo con las principales guías de práctica clínica, el tratamiento hormonal es la principal opción terapéutica en el cáncer de mama metastásico RH+ y Her2-; la recomendación es el uso de tratamientos hormonales secuenciales excepto en los casos en que la extensión de la enfermedad es amenazante para la vida de la paciente, o cuando hay una afectación visceral importante o muy sintomática.

Hasta hace pocos meses la primera línea de tratamiento para las mujeres postmenopáusicas incluía habitualmente el uso de un inhibidor de aromatasa (IA), con tiempos medianos a la progresión de 12-15 meses. En la segunda y sucesivas líneas de tratamiento, en caso haber conseguido un beneficio clínico con una primera línea de tratamiento hormonal, las opciones de tratamiento también pasan por el tratamiento endocrino, en caso de el uso de IA en primera línea la opción es un segundo IA o fulvestrant, con medianas de tiempo a la progresión de la enfermedad. de 3-6 meses. Tamoxifeno también es una opción en sucesivas líneas o en caso de intolerancia.

Sin embargo, algunos de estos tumores presentan una hormono-resistencia inicial o, más frecuentemente, adquirida tras una o más líneas de tratamiento endocrino. En ese momento frecuentemente las pacientes reciben quimioterapia, con baja-moderada actividad clínica y normalmente asociada a una toxicidad significativa. Otra opción terapéutica es la inhibición de una diana terapéutica molecular, mTOR, con everolimus; este fármaco añadido a un tratamiento con exemestano ha demostrado un aumento en la supervivencia libre de progresión (PFS) en este grupo de pacientes que ya habían progresado a una primera línea de tratamiento hormonal.

La pérdida de regulación del ciclo celular por alteraciones de la vía ciclina D-CDK4/6-Retinoblastoma es frecuente en el cáncer de mama luminal, y esta observación ha llevado a la identificación de CDK4/6 como una diana terapéutica muy atractiva. El desarrollo de los inhibidores de CDK4/6 y su introducción en la

práctica clínica representa sin duda un importante avance en el arsenal terapéutico del cáncer de mama metastásico. Palbociclib fue el primer fármaco de estas características aprobado por la EMA.

Ribociclib es una molécula pequeña que es un inhibidor de CDK4 / 6 altamente selectivo. Al añadir ribociclib al tratamiento endocrino estándar se prolonga significativamente la PFS en comparación con el tratamiento endocrino en la primera de tratamiento del cáncer de mama metastásico RH+ y Her2- en mujeres postmenopàusicas. En el estudio MONALEESA-2, la adición de ribociclib a letrozol se asocia con una PFS significativamente más larga que solo con letrozol (25.3 vs. 16 meses; HR 0,568 [0,457; 0,704], $p=9.63 \times 10^{-8}$).

Los resultados obtenidos en mujeres premenopàusicas (añadiendo tratamiento de supresión ovàrica) son totalmente superponibles, pero esta indicación no está todavía avalada por la EMA o la FDA.

El nivel de evidencia se sustenta en los resultados dos ensayos aleatorizados fase III, que avalan la actividad y seguridad del fármaco. En los estudios clínicos realizados, el beneficio en tiempo libre de progresión dobla el del fármaco comparador. La principal toxicidad es la neutropenia, con mínima repercusión clínica y de fácil manejo con retraso y/o reducción de dosis, aunque se debe prestar una atención especial a la toxicidad hepática y al riesgo de prolongación del intervalo QTc. Los estudios de calidad de vida no demuestran deterioro de esta durante el tratamiento con ribociclib.

El beneficio clínico de ribociclib es independiente de la edad, el ECOG, la presencia o no de enfermedad visceral, la administración previa de quimioterapia, la administración previa de hormonoterapia adyuvante o el intervalo libre de enfermedad desde la adyuvancia.

Estos resultados representan un gran avance terapéutico, que debería confirmarse con los datos de supervivencia global, que todavía no están maduros.

Las pacientes con cáncer de mama metastásico tienen opciones terapéuticas limitadas y un mal pronóstico, por lo que es importante que nuevos tratamientos que prolonguen el tiempo a la progresión se incorporen rápidamente al arsenal terapéutico disponible en este grupo de pacientes para ayudarlas a mantener su calidad de vida el máximo tiempo posible y a retrasar el inicio de la quimioterapia.

La recomendación de SEOM es la aprobación del uso de ribociclib en pacientes con cáncer de mama avanzado/metastásico RH+ y HER2-, junto con un inhibidor de aromatasa en primera línea de tratamiento endocrino. No hay actualmente evidencia suficiente para seleccionar su uso en función de la presencia o no de enfermedad visceral o de algún biomarcador.

Ribociclib, junto con palbociclib (y probablemente abemaciclib a un corto plazo) son inhibidores selectivos y reversibles de CDK4 y CDK6 que ofrecen resultados con impacto clínico en cáncer de mama metastásico. Su mecanismo de acción en novedoso, está demostrada su sinergia con el tratamiento endocrino en pacientes con cáncer de mama y su toxicidad es tolerable y manejable.

2. TÍTULO:

Ribociclib (Kisqali®) como tratamiento endocrino inicial del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, con expresión de receptores hormonales y HER2 negativo.

3. FECHA DE EVALUACIÓN:

Sociedad Española de Oncología Médica. Febrero 2018

4. CONTENIDO:

4. 1. Identificación y descripción del fármaco

4.1.1. Nombre genérico

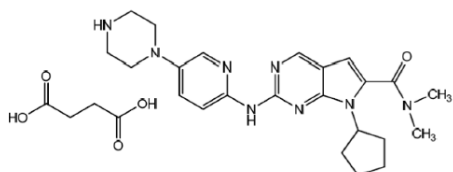
Ribociclib

4.1.2. Nombre comercial

Kisqali

4.1.3. Estructura química

La fórmula molecular de ribociclib es $C_{27}H_{36}N_8O_5$, y su masa molecular es de 552.6 g/mol. Su fórmula estructural es:



4.1.4. Indicación clínica evaluada

Ribociclib como tratamiento endocrino inicial, en combinación con un inhibidor de la aromataasa, en el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, con receptores hormonales positivos y HER2 negativo:

4.1.5. Laboratorio

Novartis.

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína-quinasa, código ATC: L01XE42.

4.1.7. Vía de administración

Vía oral (comprimido recubierto con película)

4.1.8. Tipo de dispensación

Dispensación hospitalaria

4.1.9. Presentaciones y precios.

KISQALI 200 mg comprimidos recubiertos con película

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción

El desarrollo del cáncer a menudo se caracteriza por una proliferación celular anormal y por la pérdida de regulación del control del ciclo celular. El ciclo celular está regulado en diferentes etapas por complejos de ciclina-quinasa dependiente de ciclina (CDK) (Fig. 1). El punto de control del ciclo celular G1 (síntesis de pre-ADN) a S (síntesis de ADN) está regulado por la ruta ciclina D-CDK4 / 6-p16-retinoblastoma (Rb), que asegura que las condiciones son apropiadas para el crecimiento y la división celular antes de que la célula esté irreversiblemente comprometida con la división. En esta vía, la ciclina D es el punto de entrada clave en el que convergen varias rutas de señalización mitogénica y de detención del crecimiento para regular el ciclo celular. En respuesta a la señalización mitogénica, los niveles de ciclinas de tipo D aumentan y se asocian con CDK4 o CDK6. Los complejos de ciclina D-CDK4 / 6 activos resultantes fosforilan Rb, aliviando la inhibición de los factores de transcripción E2 (E2F). El E2F liberado activa la transcripción de los genes requeridos para la transición G1-S y la progresión del ciclo celular.

En el cáncer, la vía ciclina D-CDK4 / 6-p16-Rb se interrumpe comúnmente a favor de la progresión del ciclo celular y el crecimiento continuo, convirtiendo esta vía en un objetivo clave para el tratamiento del cáncer. En el cáncer de mama luminal (receptores hormonales positivos, Her2 negativo) la activación de la vía CDK4 / 6 también se ha asociado con la resistencia a la terapia endocrina; p16 con

frecuencia se inactiva mediante la delección del gen, la mutación puntual o el silenciamiento transcripcional por metilación. La amplificación de CDK4 y CCND1 (que codifica ciclina D1) y la sobreexpresión de la proteína ciclina D (p. Ej., a través de translocaciones o inversiones del cromosoma 11) también son frecuentes en tumores humanos.

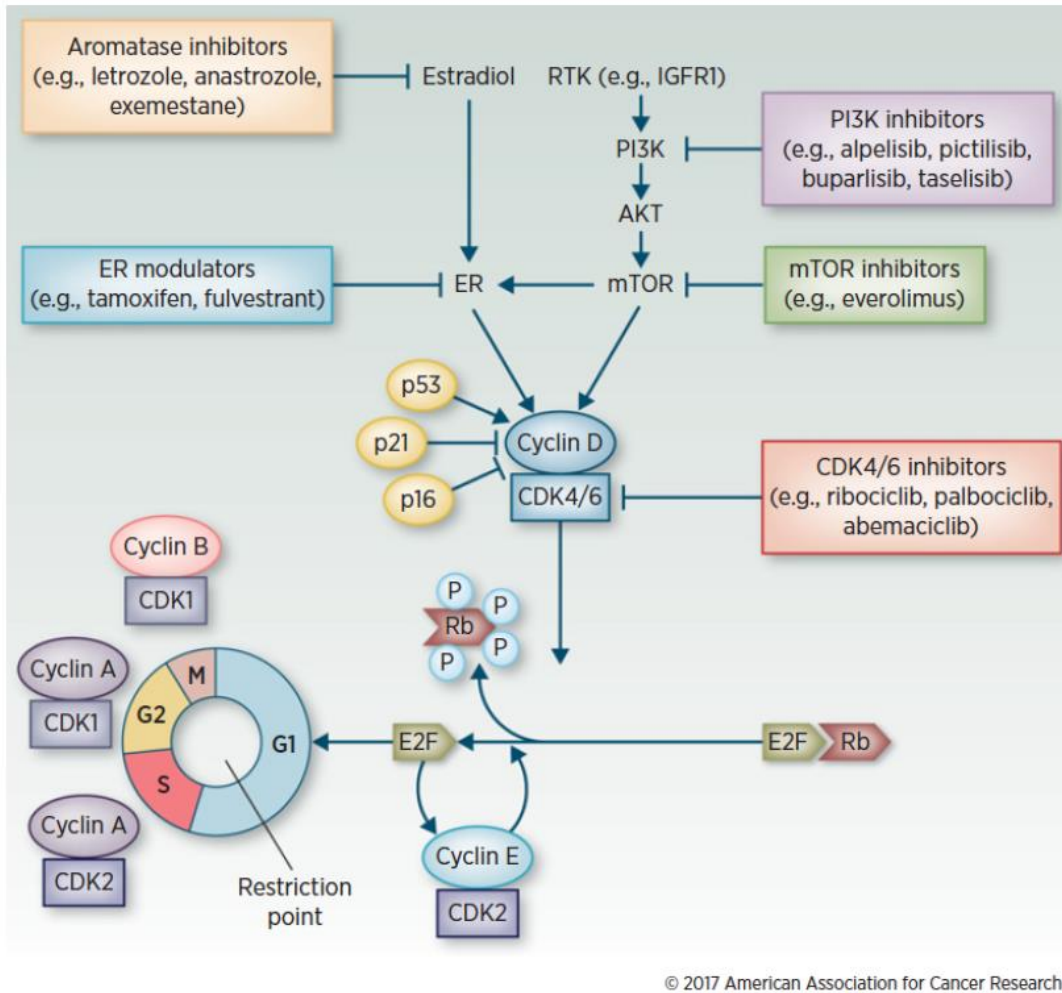


Figura 1 - Ciclo celular y CDK4/6.

Ribociclib es una molécula pequeña que es un inhibidor de CDK4 / 6 altamente selectivo y oralmente biodisponible que induce la detención del ciclo en G1 en una variedad de células tumorales pRb positivas in vitro; por lo tanto, ribociclib puede

ser un agente antineoplásico eficaz en una variedad de tumores humanos pRb positivos, especialmente en aquellos que contienen la ruta activada CDK4 / 6-pRb. In vivo, ribociclib ha demostrado la inhibición del crecimiento tumoral en modelos de xenoinjertos de tumores pRb-positivos, incluyendo neuroblastoma, cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo (ER +), liposarcoma y melanoma como agente único y en combinación.

En las líneas celulares de cáncer de mama RH+, el tratamiento combinado con fármacos anti-estrogénicos y ribociclib conduce a un aumento de la inhibición de la síntesis de DNA y de la proliferación celular, y también mejora la inducción de la senescencia. El mecanismo molecular que explicaría este beneficio de la combinación se debería a la inhibición de la fosforilación de Rb mediante dos vías: la supresión directa de la actividad de CDK4/CDK6 por palbociclib y a la inhibición indirecta de CDK4/CDK6 después de la reducción de los niveles de ciclina D1 por los agentes anti-estrogénicos.

Los principales hallazgos en los estudios de toxicidad no clínicos de ribociclib indicaron una prolongación del QT medio corregido (QTc), así como los efectos sobre la médula ósea (hipocelularidad), el sistema linfoide (depleción linfoide) y los testículos (atrofia). Se considera que estos efectos están relacionados con la inhibición farmacológica de la replicación celular en estos tejidos debido a la inhibición de CDK4 / 6.

Electrofisiología cardiaca

Se recogieron ECGs en serie, por triplicado, después de una dosis única y en el estado estacionario, para evaluar el efecto de ribociclib sobre el intervalo QTc en pacientes con cáncer avanzado. Un análisis farmacocinético-farmacodinámico incluyó un total de 267 pacientes tratados con ribociclib a dosis entre 50 y 1.200 mg, incluyendo 193 pacientes tratados con 600 mg de ribociclib. El análisis sugirió que ribociclib causa aumentos en el intervalo QTc dependientes de la concentración. El cambio medio estimado de QTcF respecto al inicio fue de 22,87 mseg (IC 90%: 21,6, 24,1) a la Cmax media observada en el estado estacionario (2.237 ng/ml) después de la administración a la dosis recomendada de 600 mg

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Reguladoras y fecha de aprobación.

FDA:

Aprobación en la indicación de primera línea endocrina en el cáncer de mama avanzado o metastásico, RH+ y HER2-, en pacientes posmenopáusicas, en combinación con un inhibidor de aromatasa, el 13 de marzo de 2017.

EMA:

Aprobación en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico, RH+ y HER2-, en combinación con un inhibidor de aromatasa como tratamiento endocrino inicial, el 24 de agosto de 2017

HEALTH CANADA:

Dictamen en desarrollo, previsto iniciar la discusión en marzo 2018.

NICE:

Recomendación de la aprobación en la indicación de primera línea endocrina en el cáncer de mama avanzado o metastásico, RH+ y HER2-, en pacientes posmenopáusicas, en combinación con un inhibidor de aromatasa, el 21 diciembre de 2017.

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluida premedicación)

El tratamiento con ribociclib se debe iniciar y supervisar por un médico con formación específica y experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

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. (esquema 3/1).

Ribociclib se debe utilizar junto con 2,5 mg de letrozol o bien otro inhibidor de aromatasa. El inhibidor de 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 recomendar a los pacientes que tomen su dosis aproximadamente a la misma hora cada día, preferiblemente por la mañana. Si la paciente vomita después de tomar la dosis o bien se olvida de tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional. Se debe tomar la próxima dosis prescrita a la hora habitual.

Ribociclib se debe almacenar a temperatura ambiente (20 a 25 °C),

4.2.4. Farmacocinética

La farmacocinética de ribociclib se ha evaluado en pacientes tumores sólidos, incluyendo el cáncer de mama avanzado, después de dosis diarias por vía oral de 50 mg a 1.200 mg. También se ha estudiado en individuos sanos que recibieron dosis únicas orales de entre 400 mg y 600 mg o dosis diarias repetidas (8 días) a 400 mg.

4.2.4.1. Absorción

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de ribociclib.

El tiempo para alcanzar la C_{max} (T_{max}) después de la administración oral de ribociclib fue de entre 1 y 4 horas. Ribociclib mostró aumentos en la exposición ligeramente sobre proporcionales (C_{max} y AUC) dentro del rango de dosis ensayado (50 a 1.200 mg). Tras dosis diarias únicas repetidas, se alcanzó el estado estacionario generalmente después de 8 días y ribociclib se acumuló con una media geométrica de proporción de acumulación de 2,51 (intervalo: 0,97 a 6,40).

Efecto de los alimentos

La administración oral de una dosis única de 600 mg de ribociclib comprimidos recubiertos con película con una comida de alto contenido graso, alto valor calórico, no supuso ningún efecto sobre la tasa y la magnitud de la absorción de ribociclib en comparación con el estado de ayunas.

4.2.4.2. Distribución

Los estudios in vitro e in vivo indican que ribociclib se elimina principalmente mediante metabolismo hepático principalmente a través del CYP3A4 en humanos. Tras la administración oral de una dosis única de 600 mg de [14C] ribociclib en humanos, las principales vías metabólicas para ribociclib implicaron oxidación (dealquilación, oxigenación C y/o N, oxidación (-2H)) y combinaciones de las mismas. Los conjugados de la fase II de los metabolitos de fase I de ribociclib implicaron N-acetilación, sulfatación, conjugación con cisteína, glucosilación y glucouronidación. Ribociclib fue la principal entidad derivada del fármaco circulante en el plasma. Los principales metabolitos circulantes incluyeron los metabolitos M13 (CCI284, N-hidroxilación), M4 (LEQ803, N-desmetilación), y M1 (glucurónido secundario). La actividad clínica de ribociclib (farmacológica y de seguridad) fue debida principalmente al fármaco original, con una contribución insignificante de los metabolitos circulantes.

Ribociclib se metabolizó extensivamente, representando el fármaco inalterado un 17,3% y un 12,1% de la dosis en heces y orina, respectivamente. El metabolito LEQ803 fue un metabolito significativo en la excreción y representó aproximadamente un 13,9% y un 3,74% de la dosis administrada en heces y orina, respectivamente. Se detectaron otros numerosos metabolitos en heces y orina en pequeñas cantidades ($\leq 2,78\%$ de la dosis administrada).

4.2.4.3. Metabolismo

Los estudios in vitro e in vivo indican que ribociclib se elimina principalmente mediante metabolismo hepático principalmente a través del CYP3A4 en humanos. Tras la administración oral de una dosis única de 600 mg de [14C] ribociclib en humanos, las principales vías metabólicas para ribociclib implicaron oxidación (dealquilación, oxigenación C y/o N, oxidación (-2H)) y combinaciones de las mismas. Los conjugados de la fase II de los metabolitos de fase I de ribociclib implicaron N-acetilación, sulfatación, conjugación con cisteína, glucosilación y glucouronidación. Ribociclib fue la principal entidad derivada del fármaco

circulante en el plasma. Los principales metabolitos circulantes incluyeron los metabolitos M13 (CCI284, N-hidroxilación), M4 (LEQ803, N-desmetilación), y M1 (glucurónido secundario). La actividad clínica de ribociclib (farmacológica y de seguridad) fue debida principalmente al fármaco original, con una contribución insignificante de los metabolitos circulantes.

Ribociclib se metabolizó extensivamente, representando el fármaco inalterado un 17,3% y un 12,1% de la dosis en heces y orina, respectivamente. El metabolito LEQ803 fue un metabolito significativo en la excreción y representó aproximadamente un 13,9% y un 3,74% de la dosis administrada en heces y orina, respectivamente. Se detectaron otros numerosos metabolitos en heces y orina en pequeñas cantidades ($\leq 2,78\%$ de la dosis administrada).

4.2.4.4. Eliminación

La media geométrica de la vida media efectiva en el plasma (de acuerdo a la proporción de acumulación) fue de 32,0 horas (63% CV) y la media geométrica del aclaramiento oral aparente (CL/F) fue 25,5 l/hr (66% CV) en el estado estacionario con dosis de 600 mg en pacientes con cáncer avanzado. La media geométrica de la vida media terminal plasmática aparente (T_{1/2}) de ribociclib osciló de 29,7 a 54,7 horas y la media geométrica de CL/F de ribociclib osciló entre 39,9 a 77,5 l/hr con 600 mg en los estudios en sujetos sanos.

Ribociclib y sus metabolitos se eliminan principalmente por vía fecal, con una pequeña contribución de la vía renal. En 6 voluntarios sanos varones, se recuperó el 91,7% de la dosis total radioactiva administrada tras una dosis única oral de [14C] ribociclib, en 22 días; siendo las heces la principal vía de excreción (69,1%), con un 22,6% de la dosis recuperada en orina.

4.2.4.5. Datos de interacción in vitro

Efecto de ribociclib sobre los enzimas del citocromo P450

In vitro, ribociclib es un inhibidor reversible de CYP1A2, CYP2E1 y CYP3A4/5 y un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A4/5, a concentraciones clínicamente relevantes. Evaluaciones in vitro indicaron que ribociclib no tiene potencial para

inhibir las actividades de CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, y CYP2D6 a concentraciones clínicamente relevantes. Ribociclib no tiene potencial para inhibir de forma dependiente del tiempo CYP1A2, CYP2C9, y CYP2D6.

Los datos in vitro indican que ribociclib no tiene potencial para inducir los enzimas UGT o los enzimas CYP, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 por la vía PXR. Por lo tanto, no es probable que ribociclib afecte los sustratos de estos enzimas. Los datos in vitro no son suficientes para excluir el potencial de ribociclib para inducir CYP2B6 vía CAR.

Efecto de los transportadores sobre ribociclib

Ribociclib es un sustrato de P-gp in vitro, pero de acuerdo a los datos de balance de masas la inhibición de P-gp o BCRP es improbable que afecte la exposición de ribociclib a dosis terapéuticas. Ribociclib no es un sustrato para los transportadores hepáticos de captación OATP1B1, OATP1B3 o OCT-1 in vitro.

Efecto de ribociclib sobre los transportadores

Las evaluaciones in vitro indican que ribociclib tiene un potencial para inhibir la actividad de los transportadores de fármacos P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 y BSEP. Ribociclib no inhibió OAT1, OAT3 o MRP2 a concentraciones clínicamente relevantes in vitro.

4.2.4.6. Poblaciones especiales

Edad, sexo y peso corporal

El análisis farmacocinético de la población mostró que no hay efectos clínicamente relevantes de la edad, el peso corporal o el sexo sobre la exposición sistémica de ribociclib que requieran un ajuste de dosis. Los datos sobre las diferencias en la farmacocinética debidas a la raza son demasiado limitados para extraer conclusiones.

Población pediátrica

La farmacocinética de ribociclib no se ha evaluado en pacientes ≤ 18 años.

Insuficiencia hepática

De acuerdo a un estudio farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática, la insuficiencia hepática leve no tuvo ningún efecto sobre la exposición de ribociclib (ver sección 4.2). La exposición media de ribociclib aumentó menos de dos veces en pacientes con insuficiencia hepática moderada (proporción de media geométrica [GMR]: 1,50 para C_{max}; 1,32 para AUC_{inf}) y grave (GMR: 1,34 para C_{max}; 1,29 para AUC_{inf}). Según un análisis farmacocinético de la población que incluyó 160 pacientes con cáncer de mama con función hepática normal y 47 pacientes con insuficiencia hepática leve, la insuficiencia hepática leve no tuvo ningún efecto sobre la exposición a ribociclib, lo que apoya los datos obtenidos del ensayo específico de insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

De acuerdo a un análisis farmacocinético de la población que incluyó a 77 pacientes con función renal normal (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), 76 pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR 60 a < 90 ml/min/1,73 m²) y 35 pacientes con insuficiencia renal moderada (eGFR 30 a < 60 ml/min/1,73 m²), la insuficiencia renal leve y moderada no tuvo ningún efecto sobre la exposición de ribociclib. No se ha estudiado la farmacocinética de ribociclib en pacientes con insuficiencia renal grave.

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles. Programa MONALEESA (Mammary Oncology Assessment of LEE011's Efficacy and SAfety)

4.3.1.1. ESTUDIO CLEE011A2301 (MONALEESA-2): Estudio fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de ribociclib o placebo en combinación con letrozol en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, con receptores hormonales positivos y Her2 negativo, que no han recibido tratamiento previo para enfermedad avanzada.

La eficacia de ribociclib en combinación con letrozol frente a letrozol con placebo se ha evaluado en un estudio internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con brazos paralelos y multicéntrico realizado en mujeres con cáncer de mama RE+ y HER-, localmente avanzado no susceptible de resección o radioterapia con intención curativa o metastásico y que no habían recibido tratamiento sistémico previo para su enfermedad avanzada.

Un total de 668 mujeres posmenopáusicas fueron aleatorizadas en una proporción 1:1 a recibir 600 mg de ribociclib por día, administrado por vía oral en ciclos de 4 semanas (3 semanas de tratamiento seguido de 1 semana de descanso) o placebo, el tratamiento experimental se hizo a doble ciego; todas las pacientes recibieron 2,5 mg de letrozol por día, administrados oralmente (tratamiento continuo).

La dosis de ribociclib/placebo se podía reducir a 400 mg (primera reducción) y 200 mg (segunda reducción), mientras que no se podía reducir la dosis de letrozol. Las pacientes recibieron el tratamiento del estudio hasta la progresión de enfermedad, toxicidad inaceptable, muerte, o abandono del tratamiento del estudio por cualquier otra razón. No se permitió el cruce entre los brazos de tratamiento.

Se estratificó según la presencia o no de enfermedad hepática y/o pulmonar. Las pacientes con afectación visceral avanzada y sintomática, con riesgo de complicaciones potencialmente mortales a corto plazo (incluyendo pacientes con derrames masivos no controlados [pleural, pericárdico, peritoneal], linfangitis pulmonar y afectación hepática superior al 50%), o con metástasis en SNC no fueron elegibles en el reclutamiento del estudio.

Los criterios de elegibilidad también incluían un estado funcional ECOG de 0 a 1. Se permitía el tratamiento adyuvante o neoadyuvante previo con un IA no esteroideo, a menos que la enfermedad hubiera recurrido mientras la paciente recibía el tratamiento o dentro de los 12 meses después de completar el tratamiento; las pacientes no podían haber recibido ningún tratamiento previo para

enfermedad avanzada (incluyendo quimioterapia o tratamiento hormonal); dado el riesgo de prolongación del intervalo QT, se excluyeron las pacientes con historia de arritmia cardíaca de cualquier tipo o con un ECG que mostrara un intervalo QRS o QTcF por encima de los valores normales.

Se trata de un estudio de superioridad, donde el objetivo principal del estudio fue la PFS evaluada por el investigador según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) v1.1. Las variables secundarias de eficacia incluían la supervivencia global (OS), la respuesta objetiva (OR), la tasa de beneficio clínico (CBR), la seguridad y el cambio en la calidad de vida (QoL). Para la PFS se estimó que eran necesarios 302 eventos de progresión de la enfermedad o muerte para que el estudio tuviera un 93.5% de poder para detectar un riesgo relativo de 0,67 (que representa una reducción del 33% en el riesgo o un aumento de la mediana del tiempo libre de progresión de la enfermedad de ribociclib más letrozol frente placebo más letrozol [13.43 meses frente a 9 meses]), a un nivel alfa unilateral de 0,025. Para la OS se estimó que eran necesarios 400 eventos muerte para que el estudio tuviera un 90% de poder para detectar un riesgo relativo de 0,72 (que representa una reducción del 28% en el riesgo o un aumento de la mediana de supervivencia de ribociclib más letrozol frente placebo más letrozol [47.2 meses frente a 34 meses]), a un nivel alfa unilateral de 0,025. La evaluación de la OS solo se llevaría a cabo si el objetivo de PFS alcanza la significación estadística.

4.3.1.2. ESTUDIO CLEE011E2301 (MONALEESA-7): Estudio fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de ribociclib o placebo en combinación con tamoxifeno y goserelina, o un inhibidor de aromatasa no-esteroideo en el tratamiento de mujeres premenopáusicas con cáncer de mama avanzado, con receptores hormonales positivos y Her2 negativo

La eficacia de ribociclib en combinación con tratamiento hormonal frente a tratamiento hormonal con placebo, en la población específica de mujeres pre y perimenopáusicas también se ha evaluado en un estudio internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con brazos paralelos y

multicéntrico realizado en mujeres con cáncer de mama RE+ y HER-, localmente avanzado no susceptible de resección o radioterapia con intención curativa o metastásico y que no habían recibido tratamiento sistémico previo para su enfermedad avanzada.

Salvando el estado menopáusico, los criterios de inclusión y exclusión fueron muy similares a los del estudio MONALEESA-2, permitiendo el uso previo de una línea de quimioterapia para la enfermedad avanzada. Un total de 672 mujeres pero o perimenopáusicas fueron aleatorizadas en una proporción 1:1 a recibir 600 mg de ribociclib por día, administrado por vía oral en ciclos de 4 semanas (3 semanas de tratamiento seguido de 1 semana de descanso) o placebo, el tratamiento experimental se hizo a doble ciego; como tratamiento hormonal las pacientes recibieron 3.6 mg de Goserelina cada 28 días juntamente con un inhibidor de aromatasa no esteroideo (NSAI) o tamoxifeno (en función del tratamiento endocrino adyuvante previo, administrados oralmente (tratamiento continuo). Las reducciones de dosis de ribociclib/placebo siguió las mismas recomendaciones que en el MONALEESA-2. Se estratificó según la presencia o no de enfermedad hepática y/o pulmonar, el uso o no de quimioterapia previa para enfermedad avanzada y el uso de tamoxifeno o NSAI.

También se trata de un estudio de superioridad, donde el objetivo principal del estudio fue la PFS evaluada por el investigador según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) v1.1. Las variables secundarias de eficacia incluían la supervivencia global (OS), la respuesta objetiva (OR), la tasa de beneficio clínico (CBR), la seguridad y el cambio en la calidad de vida (QoL). Para la PFS se estimó que eran necesarios 329 eventos de progresión de la enfermedad o muerte para que el estudio tuviera un 95% de poder para detectar un riesgo relativo de 0,67 (que representa una reducción del 33% en el riesgo o un aumento de la mediana del tiempo libre de progresión de la enfermedad de ribociclib más letrozol frente placebo más letrozol [13.4 meses frente a 9 meses]), a un nivel alfa unilateral de 0,025.

4.3.2. Resultados de los ensayos clínicos

4.3.2.1. ESTUDIO CLEE011A2301 (MONALEESA-2).

En un periodo de 14 meses se aleatorizaron 668 pacientes (334 ribociclib, 334 placebo).

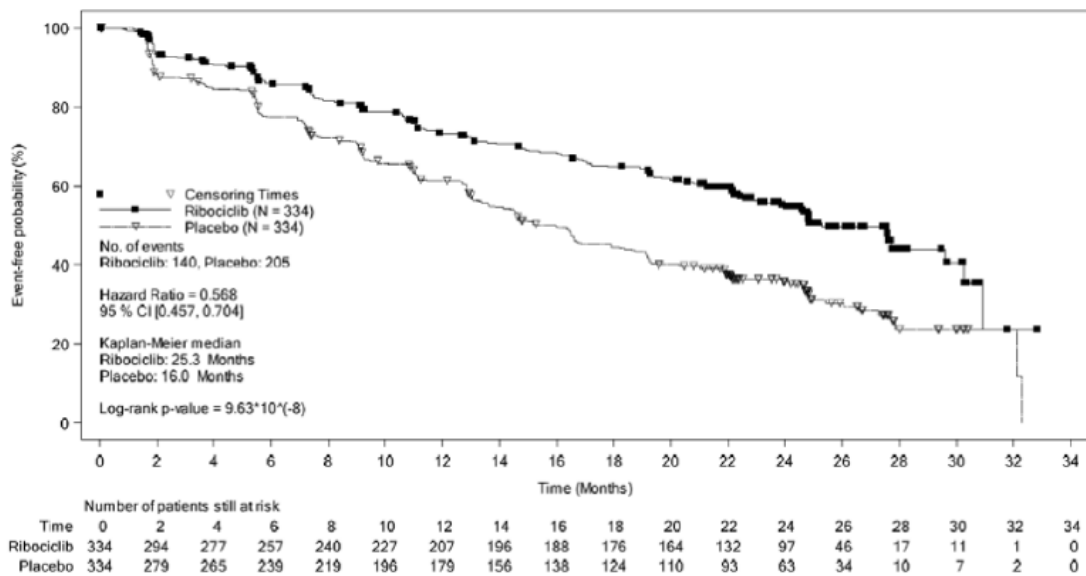
Las características basales (demográficas y factores pronósticos) de las pacientes estaban bien balanceadas entre los dos brazos de tratamiento. La mediana de edad de las pacientes incluidas en este estudio fue de 62 años (intervalo de 23 a 91 años), el 44,2% de las pacientes eran mayores de 65 años incluyendo 69 pacientes mayores de 75 años; el 43.7% de las pacientes había recibido quimioterapia previa como tratamiento adyuvante o neoadyuvante y el 52.4% había recibido algún tratamiento endocrino adyuvante, en el 34% de la pacientes el diagnóstico de cáncer de mama avanzado era *de novo*, y por tanto no habían recibido tratamiento previo. La práctica totalidad de las pacientes (99.5%) tenía enfermedad metastásica al inicio del estudio; el 58.8% de las pacientes tenía enfermedad visceral y el 22% de las pacientes solo tenía enfermedad ósea. El 61% tenía una capacidad funcional ECOG de 0.

En el momento del análisis final (enero de 2017), se habían contabilizado 345 eventos de progresión de enfermedad o muerte, 140 en el brazo de ribociclib (41.9% de las pacientes) y 205 en el brazo de placebo (61.4% de las pacientes). La intensidad de dosis de ribociclib fue del 87.5% y del 100% para el placebo y el letrozol; se redujo la dosis en el 53.9% de las pacientes que recibían ribociclib y en el 4.2% de las pacientes que recibían placebo; el 7.5% de las pacientes que recibían ribociclib y el 2.1% de las pacientes que recibían placebo abandonaron el tratamiento a causa de los efectos adversos.

El estudio alcanzó su objetivo principal al demostrar la mejoría de la PFS. El cociente de riesgo (hazard ratio, HR) observado fue 0,568 (intervalo de confianza

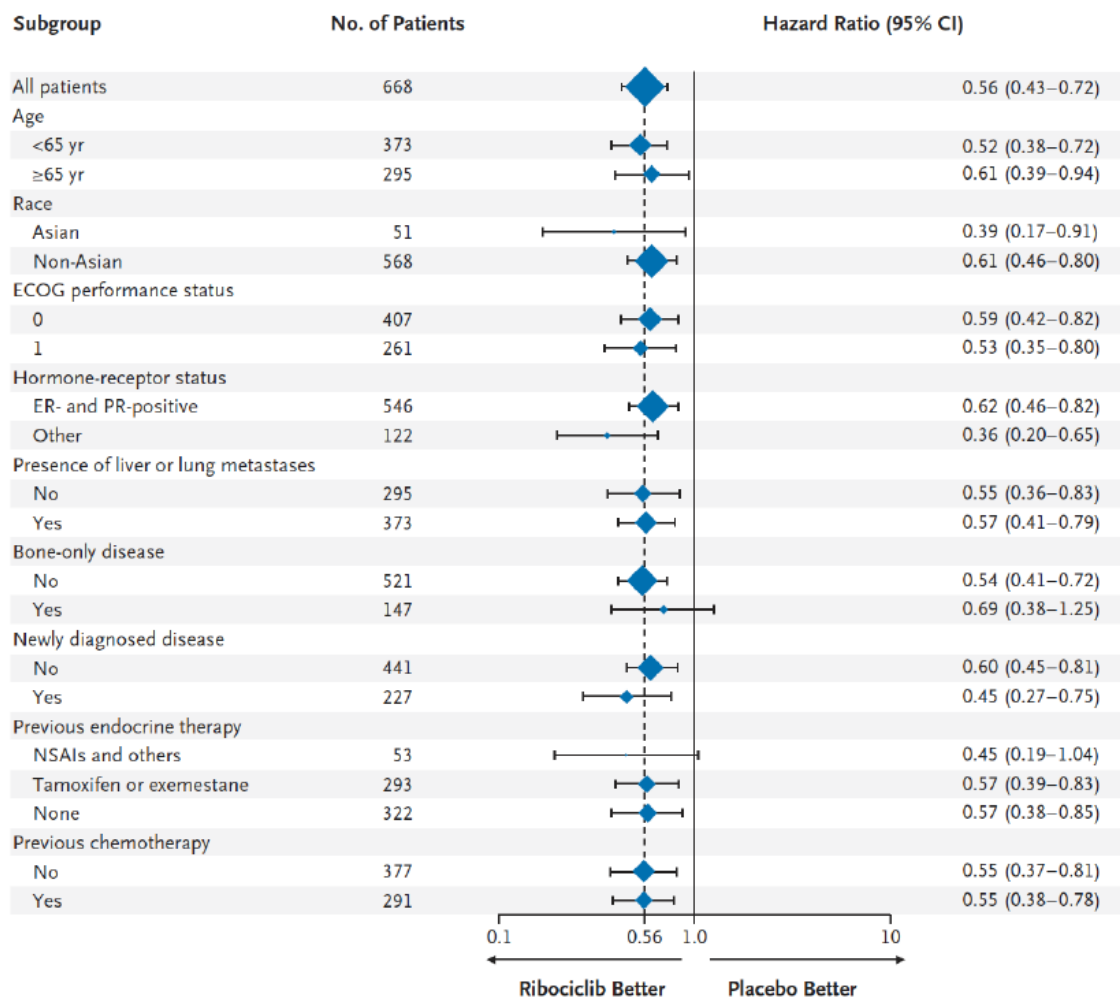
[IC] del 95%: 0,457; 0,704) a favor de ribociclib con letrozol, con un valor p unilateral de la prueba del log-rank estratificada de 9.63×10^{-8} . La mediana de la PFS de las pacientes en el brazo de ribociclib con letrozol fue de 25.3 meses (IC del 95%: 23, 30.3) y 16 meses (IC del 95%: 13.4, 18.2) para las pacientes en el brazo de placebo con letrozol. (Figura 2). A los 24 meses, el 54.7% de las pacientes que recibieron ribociclib se encontraban libres de progresión de su enfermedad frente al 35.9% de las pacientes que recibieron placebo. La revisión independiente de los datos mostró resultados similares (HR 0.592, IC 95%; 0.412, 0.852), $p = 0.001$). La duración media del seguimiento fue de 20.1 meses.

Figura 2: Supervivencia libre de progresión (evaluación del investigador, población con intención de tratar) – Estudio MONALEESA-2



El beneficio en PFS del grupo de ribociclib se observa en todos los grupos predefinidos (Figura 3)

Figura 3: Análisis de subgrupos para la Supervivencia libre de progresión (evaluación del investigador, población con intención de tratar) – Estudio MONALEESA-2



Los resultados en supervivencia global no están lo suficientemente maduros en el análisis de enero de 2017, con 66 muertes en el brazo de placebo y 50 en el brazo de ribociclib. El estudio permanece cegado para permitir un análisis posterior de la supervivencia global.

Los datos de eficacia en los objetivos secundarios del estudio MONALEESA-2 se resumen en la tabla 1.

Tabla 1: Resultados de eficacia del estudio MONALEESA-2 (población con intención de tratar)

	Fecha de corte de 2 de enero de 2017	
	Ribociclib con letrozol (N=334)	Placebo con letrozol (N=334)
Variables secundarias de eficacia* (evaluación del investigador)		
OR [% (IC del 95%)]	42.5 (37.2, 47.8)	28.7 (23.9; 33.6)
OR (enfermedad medible) [% (IC del 95%)]	54.5 (48.4, 60.6)	38.8 (32.7; 44.9)
CBR [% (IC del 95%)]	79.9 (75.6; 84.2)	73.1 (68.3; 77.8)
CBR (enfermedad medible) [% (IC del 95%)]	80.2 (75.3; 85)	71.8 (66.2; 77.5)

*Criterios de valoración de respuesta basados en las respuestas confirmadas. N = número de pacientes; IC = intervalo de confianza; OR = respuesta objetiva; CBR = tasa de beneficio clínico.

En las 501 pacientes con enfermedad medible y respuesta parcial o completa confirmadas, la duración media de la respuesta fue de 26.7 meses (IC 95%, 24.0–no alcanzada) en el brazo de ribociclib, frente a 18.6 meses (IC95I, 14.8–23.1) en el brazo de placebo.

El tiempo a deterioro definitivo del estado general (ECOG PS) fue similar entre las dos ramas de tratamiento, con un RR de 0.917 (95% CI: 0.640, 1.314).

En el estudio comunicado de calidad de vida no hay diferencias clínicamente significativas entre los dos brazos de tratamiento en cuanto al estado de salud general (no hay diferencias superiores a 5 puntos en las puntuaciones de las escalas de calidad de vida utilizadas), sí que hay una mejoría significativa en la reducción del dolor en las pacientes que recibieron ribociclib.

Se ha realizado un análisis exploratorio de biomarcadores, en el que se han evaluado niveles de Ki67, así como de proteínas de la vía ciclinaD/CDK4-6/Rb por diferentes técnicas. Ninguno de estos factores (niveles de Ki67, expresión de ciclina D1, expresión de RB o expresión de p16) mostró valor predictivo de la respuesta a ribociclib.

4.3.2.2. ESTUDIO CLEE011E2301 (MONALEESA-7).

Recientemente se ha comunicado los resultados del estudio MONALEESA-7, aunque aún no están publicados. En un periodo de 20 meses se aleatorizaron 672 pacientes pre-perimenopáusicas (335 ribociclib, 337 placebo).

Las características basales (demográficas y factores pronósticos) de las pacientes estaban bien balanceadas entre los dos brazos de tratamiento. La mediana de edad de las pacientes incluidas en este estudio fue de 43 años (intervalo de 25 a 59 años); el 41% de las pacientes había recibido quimioterapia previa como tratamiento adyuvante o neoadyuvante y el 14% como tratamiento de primera línea en enfermedad metastásica, el 39% había recibido algún tratamiento endocrino adyuvante o neoadyuvante; en el 40% de las pacientes el diagnóstico de cáncer de mama avanzado era *de novo*, y por tanto no habían recibido tratamiento previo. El 56.5% de las pacientes tenía enfermedad visceral y el 23.6% de las pacientes solo tenía enfermedad ósea. El 74.5% tenía una capacidad funcional ECOG de 0.

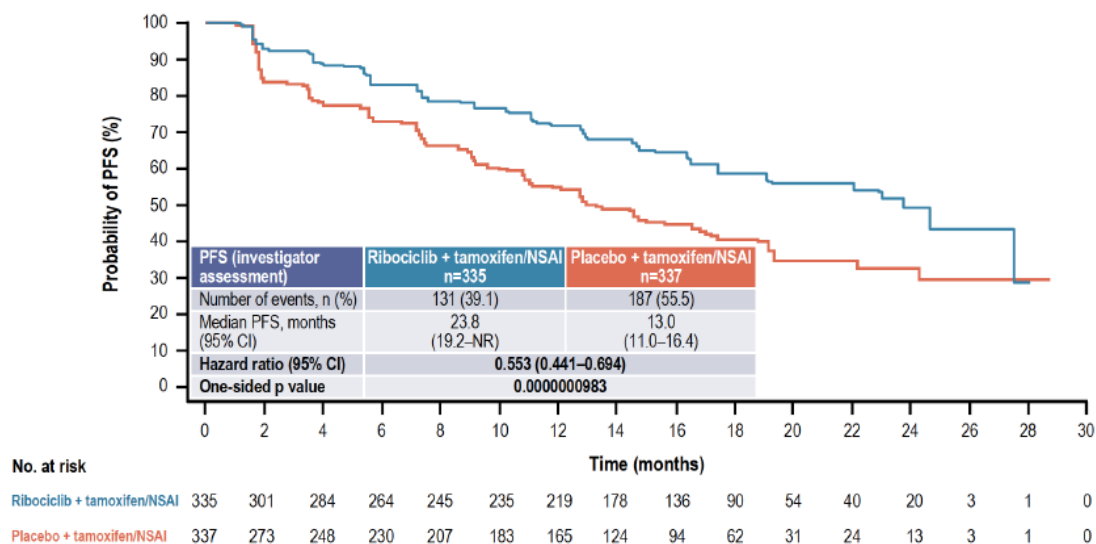
En el momento del análisis final (agosto de 2017), se habían contabilizado 318 eventos de progresión de enfermedad o muerte, 131 en el brazo de ribociclib (39.1% de las pacientes) y 187 en el brazo de placebo (55.5% de las pacientes). La intensidad de dosis de ribociclib fue del 94% y del 100% para el placebo; se redujo la dosis en el 35.1% de las pacientes que recibían ribociclib y en el 6.3% de las pacientes que recibían placebo; el 3.6% de las pacientes que recibían ribociclib y

el 3% de las pacientes que recibían placebo abandonaron el tratamiento a causa de los efectos adversos.

El estudio alcanzó su objetivo principal al demostrar la mejoría de la PFS. La HR observada fue 0.553 (IC del 95%: 0,441; 0,694) a favor de ribociclib con tratamiento hormonal, con un valor p unilateral de la prueba del log-rank estratificada de 9.83×10^{-8} . La mediana de la PFS de las pacientes en el brazo de ribociclib con tratamiento hormonal fue de 23.8 meses (IC del 95%: 19.2, no alcanzado) y 16 meses (IC del 95%: 11, 16.4) para las pacientes en el brazo de placebo con tratamiento hormonal. (Figura 4). La revisión independiente de los datos mostró resultados similares (HR 0.427, IC 95%; 0.288, 0.633). La duración media del seguimiento fue de 19.2 meses.

La duración de la PFS fue discretamente superior para las pacientes que recibieron NSAI que para las que recibieron tamoxifeno, con independencia del brazo a que se aleatorizaron, pero el beneficio del ribociclib fue independiente de la medicación endocrina que recibieron.

Figura 4: Supervivencia libre de progresión (evaluación del investigador, población con intención de tratar) – Estudio MONALEESA-7



CI, intervalo de confianza; NR, no alcanzado.

También en este estudio, el beneficio en PFS del grupo de ribociclib se observa en todos los grupos predefinidos.

La ORR, en toda la población, fue del 40.9% para las pacientes que recibieron ribociclib frente al 29.7% para las que recibieron placebo ($p=0.00098$); para la población con enfermedad medible, la ORR fue del 50.9% frente al 36.4% ($p=0.000317$), y la tasa de beneficio clínico del 79.9% para el grupo de ribociclib + tamoxifeno/NSAI frente al 67.3% del grupo que recibió placebo + tamoxifeno/NSAI ($p=0.000340$).

Los resultados en supervivencia global no están lo suficientemente maduros en este análisis.

4.3.3. Evaluación de la validez de los ensayos y utilidad práctica de los resultados

En los dos estudios fase III analizados, los grupos de tratamiento estuvieron bien balanceados en función de los factores de estratificación; no hay objeciones al diseño global de los estudios. Las características basales de las pacientes eran similares entre los dos brazos de cada estudio.

Tanto en el MONALEESA-2 como en el MONALEESA-7 se alcanza el objetivo primario del estudio, con una prolongación significativamente estadística y clínicamente relevante de la supervivencia libre de progresión. Estos resultados se confirman y son consistentes en los análisis de subgrupos; también los resultados de OR, CBR y DOR confirman el beneficio de añadir ribociclib al tratamiento estándar, así como el análisis central independiente en los dos estudios.

Los datos de supervivencia global son inmaduros y no informativos en ambos estudios, pero dado el gran efecto observado en la PFS, así como el análisis de las muertes acaecidas sin progresión, es muy improbable un efecto perjudicial de ribociclib en la supervivencia global.

La utilidad práctica de los resultados es inmediata una vez se apruebe y financie el fármaco, dada la magnitud del efecto descrita en ambos estudios pivotaes que debe considerarse claramente de relevancia clínica, con 8-9 meses de mejoría en la mediana de la supervivencia libre de progresión con HR prácticamente idénticas (0.568 y 0.553) y de alta significación estadística.

El beneficio clínico de ribociclib, combinado con letrozol es independiente de la edad, el ECOG, la presencia o no de enfermedad visceral, la administración previa de quimioterapia, la administración previa de hormonoterapia adyuvante o el intervalo libre de enfermedad desde la adyuvancia. Dada la indicación aprobada hasta el momento por la EMA, el uso de ribociclib no se puede extender, por el momento, a las pacientes premenopáusicas.

La superioridad se establece con robustez estadística en todos los objetivos de eficacia primarios y por un perfil de tolerancia adecuado para las pacientes, acompañado del mantenimiento de la calidad de vida. Además, de las diferencias estadísticas, la magnitud clínica del beneficio es importante, por lo que el tratamiento con ribociclib es un avance significativo para las pacientes con cáncer de mama avanzado RE+ y HER2- y confirma la importancia de la introducción de los inhibidores de CDK4-6 en los algoritmos de tratamiento endocrino de estas pacientes.

4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

No se han identificado Revisiones sistemáticas sobre la eficacia de ribociclib en la indicación analizada.

4.3.5. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias.

NCCN Guidelines versión 4.2017. Considera ribociclib + inhibidor de aromatasa como una opción en primera línea de tratamiento endocrino en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado/metastásico. Asume las

mismas indicaciones en caso de mujeres pre-perimenopáusicas con la adición de análogos de LHRH.

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Si revisamos las guías de práctica clínica de ASCO, la guía de la NCCN, la guía de ESMO, el consenso del 2nd International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC2) la guía SEOM de cáncer de mama metastásico y la guía GEICAM de práctica clínica para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, las recomendaciones de tratamiento en esta situación (cáncer de mama metastásico RH+ y Her2-) son muy similares; como primera opción se propone el tratamiento endocrino (excepto para el escenario de enfermedad agresiva que amenaza la vida de la paciente o cuando hay dudas muy fundadas de la existencia de una resistencia primaria al tratamiento hormonal).

La elección entre los diferentes tratamientos hormonales disponibles se decide habitualmente en función del tratamiento endocrino adyuvante que se haya recibido, los efectos secundarios potenciales, el tiempo a la progresión del tratamiento previo y el estado menopáusico de la paciente.

Actualmente, la primera línea de tratamiento para las mujeres postmenopáusicas incluye habitualmente el uso de un inhibidor de aromatasa (letrozol, anastrozol y exemestano) junto a un inhibidor de CDK4-6, con tiempos medianos a la progresión de 23-25 meses, frente a los 12-16 meses que se consiguen con el uso del inhibidor de aromatasa, que debería reservarse para casos seleccionados donde no se considere adecuado el uso de los inhibidores de CDK4-6. El tamoxifeno no se considera un tratamiento razonable en la primera línea de enfermedad metastásica, excepto en casos excepcionales.

Los resultados de eficacia de ribociclib en primera línea de tratamiento endocrino en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastasico de fenotipo

luminal son totalmente equiparables a los publicados con palbociclib (estudio PALOMA-2), por lo que pueden considerarse equivalentes en esta indicación.

Otra opción es fulvestrant, el estudio FALCON en primera línea, en pacientes que no habían recibido ningún tratamiento hormonal previo, ha mostrado una mediana de PFS de 16.6 meses (frente a los 13.8 meses para anastrozol), esta diferencia se acentúa en el subgrupo de pacientes sin enfermedad visceral 22.3 meses (frente a 13.8 meses), mientras que no hay diferencias significativas en el subgrupo de pacientes con enfermedad visceral. A este respecto, en el estudio MONALEESA-2, el beneficio significativo se da tanto en pacientes con metástasis viscerales (HR del 0,57 [IC del 95%: 0,41; 0,79]) o sin metástasis viscerales (HR del 0,55 [IC del 95%: 0,36; 0,83]), y también en las pacientes que solo tienen enfermedad ósea (HR del 0,69 [IC del 95%: 0,38; 1,25]).

El uso de fulvestrant y un IA se ha estudiado en varios ensayos de tratamiento en primera línea. En el estudio SWOG0226 la combinación de fulvestrant y anastrozol tiene un beneficio estadísticamente significativo pero pequeño frente a anastrozol (15 vs. 13.5 meses); sin embargo, estos resultados no se confirman en los estudios FACT y SOFEA, por lo que, en conjunto con los resultados del estudio FALCON, hacen poco atractiva esta combinación excepto en casos muy seleccionados.

Abemaciclib es otro fármaco en estudio de la misma familia que palbociclib y ribociclib, del cual se han publicado o comunicado resultados, tanto en monoterapia como en combinación con tratamiento endocrino en enfermedad avanzada.

En el estudio fase II aleatorizado MONARCH-1 en pacientes en líneas avanzadas de tratamiento abemaciclib ha demostrado su actividad en monoterapia con una tasa de respuestas cercana al 20% y una PFS de 6 meses. En primera línea de enfermedad avanzada, el estudio MONARCH-3, con un diseño similar al

PALOMA-2 y al MONALEESA-2, ha demostrado una HR de 0.543 ($p = 0.000021$) frente a placebo, y en el estudio MONARCH-2, similar en diseño al PALOMA-3, en pacientes que ya han recibido tratamiento endocrino previo para enfermedad avanzado, ha demostrado una HR de 0.553 ($p < .0000001$) frente a placebo. Son resultados totalmente superponibles a los obtenidos con ribociclib y palbociclib , pero con un perfil de toxicidad ligeramente diferente.

4.5. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.5.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

La FDA, la EMA y la NICE han evaluado la eficacia y seguridad clínica de ribociclib, y recomiendan su uso en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama RE+ y HER2- localmente recidivante irresecable o metastásico, en la indicación que se analiza. No recomiendan ni sugieren limitaciones de la población que puede beneficiarse del tratamiento.

4.5.2. Categorización

Se recomienda el uso de ribociclib en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2-, junto con un inhibidor de aromatasa en primera línea de tratamiento endocrino.

No hay actualmente evidencia suficiente para seleccionar su uso en función de la presencia o no de enfermedad visceral o de algún biomarcador.

4.5.3. Innovación

Junto con palbociclib y abemaciclib, ribociclib es un inhibidor selectivo y reversible de CDK4 y CDK6 que ofrece resultados con importante impacto clínico en cáncer de mama metastásico. Su mecanismo de acción es novedoso, está demostrada su sinergia con el tratamiento endocrino en pacientes con cáncer de mama y su toxicidad es tolerable y manejable.

4.5.4. Impacto desde el punto de vista médico. Estimación de nº de pacientes candidatos a tratamiento

El cáncer de mama es el más frecuente en mujeres en España, supone un 29% de todos los cánceres en la mujer; el año 2012 se diagnosticaron 25215 casos de cáncer de mama en España, esperándose 26500 casos para el año 2018. La mortalidad es de unos 6000-6500 casos/año.

Solo un número reducido de pacientes se diagnostican con un cáncer de mama metastásico (CMM) de debut (como máximo un 5% de los casos; la mayor parte de los casos de CMM se diagnostica como una recaída después de una enfermedad inicialmente limitada. Se estima que actualmente un 20-25% de estas pacientes desarrollarán metástasis a distancia.

Según el estudio el Alamo III, publicado por GEICAM, al diagnóstico el 5% son pacientes en estadio IV, el 15% estadios III, el 47% estadios II, y el 33% estadios I. En general, el 60.5% de las pacientes con cáncer de mama son RH+ y Her2-.

La tasa de recaída metastásica de las pacientes RH+ y Her2-, con un horizonte temporal de 15 años desde el diagnóstico dada la larga evolución del cáncer de mama luminal (según la base de datos del EBGTCG, con 61525 pacientes con largo seguimiento), es del 13% en pacientes con estadio I, del 25% en pacientes con estadio II, y de 44% en pacientes con estadio III).

Por tanto, si asumimos una incidencia de 26500 casos/año, y una tasa de muertes por otra causa durante el largo periodo de seguimiento del 15-20% (45% de las pacientes con cáncer de mama son mayores de 60 años y el 22% mayores de 70 años) la cifra total de pacientes RH+ y Her2- que anualmente presentará enfermedad metastásica es de 3500-3700. En nuestro medio, aproximadamente el 70% de pacientes metastásicas con perfil luminal recibe una primera línea de tratamiento hormonal y un 60% una segunda línea, por lo que teóricamente serían

candidatas a recibir un inhibidor de CDK4-6 en primera línea unas 2450-2600 pacientes cada año.

4.6. Evaluación de la seguridad y tolerancia.

4.6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad. Seguridad en los ensayos clínicos comparativos

El perfil de seguridad global de ribociclib se basa en datos agrupados de 568 pacientes que recibieron ribociclib a la dosis de 600 mg/día, y que incluyen las 334 pacientes tratadas con ribociclib y letrozol en el estudio MONALEESA-2.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado, notificadas en pacientes tratados con ribociclib, fueron neutropenia, infecciones, náuseas, leucopenia, fatiga, alopecia y diarrea. Las reacciones adversas de ribociclib más frecuentes ($\geq 2\%$) de grado ≥ 3 fueron neutropenia, leucopenia, elevación de transaminasas, náuseas, vómitos, fatiga e infecciones.

En el estudio MONALEESA-2, la intensidad de dosis de ribociclib fue del 87.5% y del 100% para el placebo y el letrozol; se redujo la dosis en el 53.9% de las pacientes que recibían ribociclib y en el 4.2% de las pacientes que recibían placebo; el 7.5% de las pacientes que recibían ribociclib y el 2.1% de las pacientes que recibían placebo abandonaron el tratamiento a causa de los efectos adversos.

En total, se notificó neutropenia de cualquier grado en el 75% de las pacientes que recibieron ribociclib y letrozol, notificándose neutropenia de grado 3 en el 49.7% y neutropenia de grado 4 en el 9.6%.

Entre las pacientes con neutropenia de grado ≥ 2 en el grupo de ribociclib y letrozol, la mediana de tiempo de aparición fue de 16 días. La mediana del tiempo hasta la resolución de grado ≥ 3 (a normalización o grado <3) fue de 15 días en el grupo de tratamiento con ribociclib más letrozol después de la interrupción del

tratamiento y / o la reducción y / o interrupción. La tasa de neutropenia febril fue del 1.5%.

Por tanto, la adición de ribociclib a letrozol se asocia con un incremento significativo de la tasa de eventos de mielosupresión, principalmente neutropenia grado 3, que lleva a una alta proporción de pacientes con interrupciones temporales del tratamiento, así como retraso o reducción de la dosis. Este tipo de toxicidad es muy frecuente en la práctica clínica habitual de la Oncología y es de fácil manejo, especialmente dado el bajo riesgo de infecciones neutropénicas. La anemia, la leucopenia y la trombocitopenia no se consideran de mayor importancia.

La elevación de transaminasas, en cualquier grado, se constató en el 15-16% de las pacientes tratadas dentro de los ensayos clínicos, y fue de grado 3-4 en el 7-9% de las pacientes. Por esta toxicidad se precisó un ajuste de la dosis de ribociclib en el 8.4% de pacientes y su discontinuación en el 3.6%.

La elevación de transaminasas aparece mayoritariamente durante los 6 primeros meses de tratamiento, con un tiempo medio de aparición de unos 60 días y un tiempo de resolución (normalización o grado ≤ 2) de unos 20 días.

En el estudio MONALEESA-2, 9 pacientes (2.7%) mostraron un incremento del intervalo QTcF mayor de 60 segundos respecto al valor basal. Se han reportado casos individuales de pérdida de conciencia, muerte súbita y taquicardia ventricular. Los ajustes o interrupciones de dosis por esta prolongación del QTc solo se produjeron en el 0.9% de las pacientes tratadas con ribociclib y letrozol. El riesgo de prolongación del intervalo QTc aparece básicamente en el primer ciclo y no hay evidencia de que sea una toxicidad acumulativa.

Para la prevención y manejo de esta toxicidad potencialmente grave, se debe realizar un ECG basal antes de iniciar el tratamiento con ribociclib tras comprobar que el intervalo QTcF es menor de 450 mseg; el ECG se debe repetir aproximadamente a los 14 días, antes de empezar el segundo ciclo y posteriormente según esté clínicamente indicado.

Se debe realizar un control adecuado de los electrolitos séricos (incluyendo potasio, calcio, fósforo y magnesio) antes de iniciar el tratamiento, al inicio de los primeros 6 ciclos y posteriormente, según esté clínicamente indicado. Se debe corregir cualquier anomalía antes de iniciar el tratamiento con ribociclib. Se debe evitar el uso de ribociclib en pacientes que ya presentan o que tienen un riesgo significativo de presentar una prolongación del intervalo QTc. Esto incluye pacientes con síndrome de QT largo, con enfermedad cardíaca significativa o no controlada, incluyendo infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina inestable y bradiarritmias, y con alteraciones de los electrolitos.

Se debe evitar el uso de ribociclib con medicamentos que se conoce que prolongan el intervalo QTc y/o con inhibidores potentes de CYP3A4, puesto que esto puede suponer una prolongación del intervalo QTcF clínicamente significativa. Si no se puede evitar el tratamiento con un inhibidor potente de CYP3A4, se debe reducir la dosis a 400 mg una vez al día.

Los datos de toxicidad reportados en el ensayo MONALEESA-7 son totalmente superponibles a los ya conocidos de ribociclib y letrozol, lo que confirma que es un fármaco con un perfil de toxicidad predecible y manejable.

4.6.2. Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis de ribociclib en pacientes ≥ 65 años

Insuficiencia hepática

No 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. Los 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 (menos de 2 veces) y se recomienda una dosis inicial de 400 mg de ribociclib una vez al día. Se administrará ribociclib a pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave únicamente tras una cuidadosa evaluación de los potenciales beneficios y riesgos, y con una monitorización estrecha de los signos de toxicidad.

Insuficiencia renal

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, tras una cuidadosa evaluación de los potenciales beneficios y riesgos, y con una monitorización estrecha de los signos de toxicidad, pues no se dispone de experiencia con ribociclib en esta población.

4.6.3. Contraindicaciones y otras precauciones.

Hipersensibilidad al ribociclib o a cacahuetes, soja o a alguno de los excipientes.

4.6.4. Monitorización recomendada.

Antes de iniciar el tratamiento con ribociclib se debe realizar un hemograma completo. Después de iniciar el tratamiento, se debe controlar el hemograma cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al inicio de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y posteriormente según esté clínicamente indicado.

Antes de iniciar el tratamiento con ribociclib se deben realizar pruebas de la función hepática (PFH). Después de iniciar el tratamiento se deben realizar PFHs cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al inicio de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y posteriormente según esté clínicamente indicado. Si se detectan anomalías de grado ≥ 2 , se recomienda un control más frecuente.

Antes de iniciar el tratamiento con ribociclib se debe evaluar el ECG. Después de iniciar el tratamiento, se debe repetir el ECG aproximadamente el día 14 del primer ciclo y al inicio del segundo ciclo, y posteriormente según esté clínicamente indicado. En caso de prolongación del QTcF durante el tratamiento, se recomienda un control más frecuente del ECG.

Se debe realizar un control adecuado de los electrolitos séricos (incluyendo potasio, calcio, fósforo y magnesio) antes de iniciar el tratamiento, al inicio de los primeros 6 ciclos y posteriormente, según esté clínicamente indicado. Se debe corregir cualquier anomalía antes de iniciar el tratamiento con ribociclib.

5. ESTUDIOS DE FARMACO-ECONOMÍA.

Solo se han comunicado en el último congreso de la ISPOR dos evaluaciones fármaco-económicas de la combinación de ribociclib y letrozole en su indicación de primera línea en cáncer de mama avanzado, comparándolo con palbociclib.

En el primero de ellos, desde el punto de vista del pagador en el sistema privado de EEUU, ribociclib sería ligeramente más coste-efectivo que palbociclib, básicamente por un menor precio de adquisición. Los mismos resultados se obtienen en el otro análisis, realizado desde el punto de vista del SNS del Reino Unido, en este caso también por un menor precio de adquisición de ribociclib. En ambos análisis, los autores pertenecen al laboratorio que produce el fármaco.

6. CONCLUSIONES

Ribociclib debe considerarse una opción preferente de tratamiento en mujeres con cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos y HER2 negativo, en primera línea de tratamiento, junto con un inhibidor de aromatasa; su uso en mujeres premenopáusicas, al que debería añadirse un tratamiento de supresión ovárica, no está todavía validado por la EMA.

El nivel de evidencia se sustenta en los resultados de un ensayo aleatorizado fase III, que avalan la actividad y seguridad del fármaco. En los estudios clínicos realizados, el beneficio en tiempo libre de progresión dobla el del fármaco comparador. Por el momento no hay ningún factor biológico o clínico que permita seleccionar un grupo de pacientes que no se beneficie de la inclusión de ribociclib.

en su tratamiento. La principal toxicidad es la neutropenia, con mínima repercusión clínica y de fácil manejo con retraso y/o reducción de dosis. La posible toxicidad cardíaca por prolongación del intervalo QTcF precisa por el momento de una monitorización cuidadosa

Estos resultados son un gran avance terapéutico, que debería confirmarse con los datos de supervivencia global.

7. RECOMENDACIONES FINALES

Aprobación del uso de ribociclib en la indicación:

Tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado no susceptible de tratamiento curativo, en mujeres postmenopúsicas, con receptores hormonales positivos y HER2 negativo en combinación con un inhibidor de la aromatasa.

No hay actualmente evidencia suficiente para seleccionar su uso en función de la presencia o no de enfermedad visceral o de algún biomarcador.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Las Cifras del Cáncer en España 2018. SEOM. https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf. Acceso febrero 2018.
2. Tripathy D, Bardia A, Sellers WR. Ribociclib (LEE011): Mechanism of Action and Clinical Impact of This Selective Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor in Various Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2017 Jul 1;23(13):3251-3262.
3. Kwapisz D. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: palbociclib, ribociclib, and abemaciclib. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Nov;166(1):41-54.
4. Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res*. 2016 9;18(1):17.
5. Polk A, Kolmos IL, Kümler I, Nielsen DL. Specific CDK4/6 inhibition in breast cancer: a systematic review of current clinical evidence. *ESMO Open*. 2017 Jan 23;1(6): e000093.

6. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004213/WC500233999.pdf. Acceso febrero 2018.
7. Ficha técnica Kiskali.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004213/WC500233997.pdf. Acceso febrero 2018.
8. Curigliano G, Criscitiello C, Esposito A, et al. Pharmacokinetic drug evaluation of ribociclib for the treatment of metastatic, hormone-positive breast cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017 May;13(5):575-581
9. NICE guidance. Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. Technology appraisal guidance Published: 20 December 2017. nice.org.uk/guidance/ta496.
10. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738-1748.
11. Tripathy D, Sohn J, Im S-A, et al. First-line ribociclib vs placebo with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial. Abstract GS2-05, SABCS 2017.
12. Janni W, Alba E, Bachelot T, et al. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+ , HER2- advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. *Breast*

Cancer Res Treat. 2018 Feb 5. doi: 10.1007/s10549-017-4658-x. [Epub ahead of print].

13. O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Feb;168(1):127-134.
14. Sonke GS, Hart LL, Campone M, et al. Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Feb;167(3):659-669.
15. Blackwell KL, Paluch-Shimon X, Campone M. Subsequent treatment for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer who received ribociclib + letrozole vs placebo + letrozole in the phase III MONALEESA-2 study. Abstract P5-21-18, SABCS 2017.
16. Duso BA, Trapani D, Viale G, et al. Clinical efficacy of ribociclib as a first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2018 Feb;19(3):299-305.
17. Reinert T, Barrios CH. Overall survival and progression-free survival with endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: review. *Ther Adv Med Oncol.* 2017 Nov;9(11):693-709.
18. Pritchard KI, Chia SK, Simmons C et al. Enhancing Endocrine Therapy Combination Strategies for the Treatment of Postmenopausal HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. *Oncologist.* 2017 Jan;22(1):12-24.

19. 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.
20. NCCN Guidelines. Breast Cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf_breast.pdf. Acceso febrero 2018..
21. 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.
22. Guía GEICAM de Práctica Clínica Para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico. Madrid 2015. ISBN: 978-84-938762-6-5.
23. Ellis MJ, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. FALCON: A Phase III Randomized Trial of Fulvestrant 500 mg vs Anastrozole for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Annals of Oncology*, 2016, vol. 27, no suppl 6, p. 225PD.
24. Romero D. Breast cancer: MONALEESA-2 and FALCON - PFS advantage. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016 Dec;13(12):717.
25. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(20):1925-1936.
26. Informe de Posicionamiento Terapéutico de palbociclib (Ibrance®) en cáncer de mama. IPT, 3/2018. V1 Fecha de publicación: 9 de enero de 2018.
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-palbociclib-ibrance-cancer-mama.pdf>.

27. Beeram M, Tolaney SM, Beck JT, et al. A Phase 1b Study of Abemaciclib in Combination With Endocrine and HER2-Targeted Therapies for Patients With Metastatic Breast Cancer. *Annals of Oncology*, 2016, vol. 27, no suppl 6, p. 225PD.
28. Sidaway P. Breast Cancer: Abemaciclib effective in combination with aromatase inhibition. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Dec;14(12):714.
29. Goetz MP, Toi M, Campone M. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017 Nov 10;35(32):3638-3646.
30. Proyecto El Álamo III. Encuesta de evolución de pacientes con cáncer de mama en hospitales del grupo GEICAM. 1998-2001. Madrid 2014. ISBN: 84-938762-5-9.
31. G Suri, R Mistry, KC Young. Cost Effectiveness of Ribociclib Plus Letrozole Versus Palbociclib Plus Letrozole for The Treatment of Post-Menopausal Women with Hormone Receptor-Positive (HR+), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (HER2-) Advanced or Metastatic Breast Cancer from A US Private Third-Party Payer Perspective. *Value in Health*, October–November, 2017, Volume 20, Issue 9, Page A436.
32. R Hettle, G Suri, R Mistry, D Chandiwana, A Lee. Cost-Effectiveness of Ribociclib Plus Letrozole Versus Palbociclib Plus Letrozole for Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive (HR+), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (HER2-) Advanced/Metastatic Breast Cancer from A UK National Health Service Perspective. *Value in Health*, October–November, 2017, Volume 20, Issue 9, Page A433.

9- DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este informe ha participado en consultor para Pfizer y Novartis.