
Abemaciclib, palbociclib i ribociclib en combinació amb hormonoteràpia, per al tractament del càncer de mama localment avançat o metastàtic amb receptor hormonal positiu i HER2 negatiu, com a tractament inicial o després de tractament hormonal previ

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària
Programa d'harmonització farmacoterapèutica
Àrea del Medicament
1 de novembre 2019

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Maite Bartolí, Ricard Comet, Lourdes Díez, Roser Francisco, Pau Gálvez, Montserrat Gasol, Josep Ramon Germà, Maria Queralt Gorgas, Cristina Ibañez, Carles Llop, M. Antònia Mangues, Victòria Martorell, Josep Maria Miró, Alba Prat Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro, Marta Traperó.
- Experts clínics externs: Montserrat Muñoz (Servei d'oncologia mèdica de l'Hospital Clínic), Joan Albanell (Servei d'oncologia mèdica de l'Hospital del Mar) i Juan Miguel Gil (Servei d'oncologia mèdica de l'Institut Català d'Oncologia).
- Gerència d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Caridad Pontes.
- Oficina tècnica externa del Institut Català d'Oncologia: Sandra Fontanals / Javier Martínez

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Abemaciclib, palbociclib i ribociclib en combinació, per al tractament de dones amb càncer de mama localment avançat o metastàtic amb receptor hormonal positiu i HER2 negatiu, com a tractament inicial o després de tractament hormonal previ.** Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019.

Paraules clau: abemaciclib, palbociclib, ribociclib, inhibidors de les quinases dependents de la ciclina (CDK) 4 i 6, càncer de mama metastàtic, receptor hormonal positiu, neoplàsia.

Alguns drets reservats

© 2019, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

Assessorament lingüístic:

Gerència d'Estratègia i Comunicació

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveïdors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1.	Punts clau	5
2.	Àrea descriptiva del problema de salut	7
2.1	Descripció del problema de salut	7
2.2	Tractament de la malaltia	7
3.	Àrea descriptiva del medicament	8
3.1	Mecanisme d'acció	9
3.2	Indicacions i data d'autorització.....	9
3.3	Posologia i forma d'administració.....	10
3.4	Utilització en poblacions especials	11
3.5	Dades farmacocinètiques	11
4.	Evidència disponible	12
5.	Avaluació de l'eficàcia	13
5.1	Assaigs clínics	13
5.1.1	Característiques dels assaigs clínics	13
5.1.2	Variables utilitzades als assaigs	20
5.1.3	Característiques dels pacients inclosos	20
5.1.4	Resultats dels assaigs clínics.....	22
6.	Avaluació de la seguretat	30
6.1	Esdeveniments adversos	30
6.1.1	Altres esdeveniments adversos d'interès.....	32
6.2.	Contraindicacions, precaucions i interaccions	34
6.3	Pla de gestió de riscos	37
7.	Validesa interna i aplicabilitat	37
8.	Àrea econòmica.....	39
8.1	Cost del tractament / Cost incremental	39
8.2	Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	41
Annex 1.	Avaluació de fonts secundàries	42
	Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.....	42
	Informe de posicionament terapèutic	45

Avaluacions per altres organismes.....	47
Annex 2. Informació sobre els comparadors.....	49
9. Bibliografia	51

1. Punts clau

- Actualment, el tractament hormonal és, majoritàriament, la primera línia de tractament per a les dones amb càncer de mama avançat amb RH+ i HER2 negatiu, atès el millor perfil de toxicitat, la millor qualitat de vida respecte a la quimioteràpia i les altes possibilitats de resposta (35-65%).
- Abemaciclib, palbociclib i ribociclib són inhibidors de les cinases dependents de ciclina 4 i 6 (iCDK4/6), mecanisme a través del qual són capaços de retardar o revertir la resistència al tractament endocrí.
- Estan indicats per al tractament del càncer de mama metastàtic o localment avançat, positiu per al receptor hormonal (HR) i negatiu per al receptor 2 del factor de creixement epidèrmic humà (HER2) en combinació amb un inhibidor de l'aromatasa (IA) o fulvestrant com hormonoteràpia inicial o en dones que hagin rebut hormonoteràpia prèvia.
- L'evidència en què es basa la indicació d'abemaciclib, palbociclib i ribociclib respectivament són els estudis MONARCH-3, PALOMA-2, MONALEESA-2 i MONALEESA-7 en combinació amb IA i els estudis MONARCH-2, PALOMA-3, MONALEESA-3, en combinació amb fulvestrant. Els tres iCDK 4/6 en combinació amb HT han demostrat superioritat en la supervivència lliure de progressió (SLP) avaluada per l'investigador, variable principal dels estudis, envers el seu comparador, l'hormonoteràpia més placebo.
- Disposem de dades d'SG publicades en revista d'alguns d'aquests estudis, segons les quals al MONARCH-2 (abemaciclib) i al MONALEESA-7 (ribociclib) es confirma el benefici de l'iCDK respecte del braç control, mentre que al PALOMA-3 (palbociclib) les diferències en SG no van assolir la significació estadística.
- En general no s'observen diferències rellevants en la qualitat de vida global dels pacients tractats amb els iCDK4/6 respecte placebo en els estudis pivot. Tanmateix es considera que l'ús dels iCDK4/6 permet allargar el temps fins a l'inici de la QT. En els respectius estudis pivot, el braç experimental amb iCDK4/6 es va associar a un major percentatge d'EA, d'EA greus, d'EA de grau 3-4 i d'interrupcions de tractament. Més d'un terç de les pacients van requerir reduccions de dosi. El perfil de seguretat dels tres fàrmacs és en general similar, i en destaquen les alteracions hematològiques, alteracions gastrointestinals, alopecía i alteració d'enzims hepàtics. La neutropènia és més freqüent amb palbociclib i ribociclib, la diarrea amb abemaciclib i la toxicitat hepatobiliar i l'allargament de l'interval QT són EA d'especial interès de ribociclib.
- Segons l'escala de magnitud del benefici clínic de la Societat Europea d'Oncologia Mèdica (ESMO-MCBS), amb les dades disponibles, com a primera línia els iCDK obtenen una puntuació de 3 (en una escala de 1-4, essent 4 el major benefici clínic), i com a segona línia de 4.

- No hi ha estudis que comparin directament abemaciclib, palbociclib o ribociclib ni es disposa de biomarcadors que permetin seleccionar les pacients que més es puguin beneficiar del tractament combinat envers la monoteràpia amb hormona.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1 Descripció del problema de salut

El càncer de mama (CM) és el càncer més freqüent en dones a nivell mundial. Cada any es diagnostiquen a Espanya 26.500 nous casos, amb unes 6000-6500 morts a l'any per aquesta causa. (1)(2)(3) El càncer de mama és una malaltia biològicament diversa amb diversos subgrups definits segons les seves característiques genòmiques o moleculars. A nivell clínic es defineixen habitualment tres grups amb diferents necessitats terapèutiques: tumors amb receptors hormonals (RH) d'estrògens (RE) +/- progesterona (RPg) positius (hormono-dependents o luminals) i HER2 negatiu (RH + i HER2-), tumors HER2 positiu (sobre- expressen la proteïna HER2), i tumors triple negatiu (TN) (amb receptors hormonals i HER2 negatius). Aproximadament el 65-70% dels casos són tumors RH + i HER2 negatiu, el 15-20% HER2 +, i el 15% TN.

En les pacients que debuten amb malaltia metastàtica (aproximadament el 5%) i les pacients que presenten una recaiguda a distància després del tractament inicial (20-25%) el tractament sistèmic és la principal opció. L'elecció del mateix pot dependre de diversos factors com la biologia del tumor, els tractaments previs, la durada del interval lliure de malaltia, comorbiditats, etcètera. Gairebé tots els càncers de mama metastàtics són incurables pel que el tractament està encaminat a mantenir o incrementar la qualitat de vida i, en la mesura del possible, augmentar la supervivència.

La mediana de supervivència global (SG) del CM metastàtic és de 2-3 anys i la supervivència als 5 anys d'aproximadament un 25%. La mediana d'SG en pacients amb CM avançat amb tumors RH+ i HER2 negatiu és millor, d'aproximadament 2,5-4 anys, en aquest subgrup de pacients, el 30-35% sobreviuen més enllà dels 5 anys del diagnòstic de malaltia disseminada.

2.2 Tractament de la malaltia

Històricament el tractament hormonal (TH) és la primera línia de tractament per als pacients amb CM avançat amb RH+ i HER2 negatiu, atès el millor perfil de toxicitat, la millor qualitat de vida respecte a la quimioteràpia (QT) i les altes possibilitats de resposta (35-65%). Es recomana l'ús de TH seqüencials excepte en els casos amb alta càrrega tumoral, en què l'extensió de la malaltia és amenaçant per a la vida de la pacient, o quan hi ha una afectació visceral important o molt simptomàtica. En aquests casos es recomana iniciar el tractament amb quimioteràpia i es posposa l'inici del tractament hormonal a una segona línia o posterior(1)(3)(4).

Els inhibidors de l'aromatasa (IA) no esteroïdals (anastrozol, letrozol) són la primera línia hormonal estàndard en pacients postmenopàusiques perquè presenten una eficàcia superior en termes de resposta i de temps a la progressió respecte al tamoxifè (10-14 mesos), amb diferent perfil de toxicitat. Altres opcions de TH en aquestes pacients inclouen exemestà (IA esteroïdal), tamoxifè (modulador selectiu del receptor d'estrògens) i fulvestrant (antagonista del receptor d'estrògens). Quan no es tracti d'una pacient amb nou diagnòstic de CM avançat, l'opció de TH per a la primera línia dependrà del tipus i durada del TH durant l'adjuvència, així com el temps transcorregut des del final de l'adjuvència.

El TH es pot donar en primera, segona o posteriors línies de tractament en el CM avançat. La resistència al TH s'acaba desenvolupant en tots els pacients, ja sigui com a fracàs inicial de resposta al TH (resistència primària o *de novo*) o com a progressió després d'una resposta inicial (resistència adquirida).

Segons el consens internacional de l'ESMO(5), la resistència endocrina primària es defineix com la recaiguda en els 2 primers anys de TH adjuvant o la progressió durant els primers 6 mesos de TH de primera línia pel càncer de mama avançat.

La resistència endocrina secundària es defineix com la recaiguda durant l'HT adjuvant però després dels dos primers anys, o la recaiguda en els 12 mesos després d'haver completat l'HT adjuvant o la progressió 6 mesos després d'iniciar l'HT pel càncer de mama avançat.

Palbociclib va ser el primer fàrmac dels anomenats inhibidors de les cinases dependents de ciclina 4 i 6 (iCDK4/6) que es va aprovar (primera i segona línia) i posteriorment es va aprovar ribociclib en primera línia en dones postmenopàusiques. Els iCDK4/6 s'administren en combinació amb TH i el seu mecanisme d'acció permet retardar o revertir la resistència al tractament endocrí, demostrant un benefici en la supervivència lliure de progressió respecte el TH sol, esdevenint el tractament combinat de TH + iCDK4/6 el nou estàndard de tractament per aquestes pacients.

Palbociclib i ribociclib van ser avaluats pel programa d'harmonització farmacoterapèutica i disposen de criteris d'ús en l'àmbit del SISCAT(6)(7). Recentment s'ha ampliat la indicació aprovada per ribociclib i s'ha aprovat un nou iCDK4/6, l'abemaciclib.

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques d'abemaciclib, palbociclib i ribociclib(8)(9)(10)

	Abemaciclib (Verzenios®)	Palbociclib(Ibrance®)	Ribociclib (Kisqali®)
Laboratori	Eli Lilly Nederland B.V.	Pfizer	Novartis Europharm Limited
Presentacions	Verzenios® comprimits 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg	Ibrance® Càpsules dures 75,100 i 125 mg, 21 càpsules	Kisqali® 200 mg comprimits recoberts amb pel·lícula, 21 comp. Kisqali® 200 mg comprimits recoberts amb pel·lícula, 42 comp. Kisqali® 200 mg comprimits recoberts amb pel·lícula, 63 comp.

Excipients de declaració obligatòria	Lactosa	Lactosa	Lectina de soja
Codi ATC	L01XE50	L01XE33/ Altres agents antineoplàstics; inhibidors de la proteïna-cinasa	L01XE42/ Altres agents antineoplàstics, inhibidors directes de la proteïna cinasa
Procediment d'autorització		centralitzat (EMA)	Centralitzat (EMA)
Data aprovació indicació	26/09/2018	09/11/2016	22/08/2017 12/2018,
Data de comercialització/finançament de la indicació	01/05/2019	01/11/2017	01/11/2017 01/04/2019
Condicions de dispensació	Hospitalària		

Es recomana consultar la fitxa tècnica per a obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac. (8)(10)(9)

3.1 Mecanisme d'acció

Abemaciclib, palbociclib i ribociclib són inhibidors selectius de les cinases dependents de ciclina (CDK) 4 i 6 (iCDK). Aquestes cinases s'activen amb la unió de les ciclines D i desenvolupen un paper fonamental en les vies de senyalització que condueixen a la progressió del cicle cel·lular i a la proliferació cel·lular. El complex ciclina D-CDK 4/6 regula la progressió del cicle cel·lular a través de la fosforilació de la proteïna del retinoblastoma (pRb), bloquejant la progressió del cicle cel·lular de la fase G1 a la fase S de la divisió cel·lular, comportant la supressió del creixement del tumor.

3.2 Indicacions i data d'autorització

Taula 2. Indicacions i data d'aprovació

Indicació aprovada EMA palbociclib	<p>Tractament del càncer de mama metastàtic o localment avançat, positiu per al receptor hormonal (RH) i negatiu per al receptor 2 del factor de creixement epidèrmic humà (HER2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • en combinació amb un inhibidor de l'aromatasa; • en combinació amb fulvestrant en dones que hagin rebut hormonoteràpia prèvia <p>En dones pre o perimenopàusiques l'hormonoteràpia s'ha de combinar amb un agonista de l'hormona alliberadora de l'hormona luteïnitzant (LHRH).</p>
Indicació aprovada EMA ribociclib i abemaciclib	<p>Tractament del càncer de mama metastàtic o localment avançat, positiu per al receptor hormonal (HR) i negatiu per al receptor 2 del factor de creixement epidèrmic humà (HER2) en combinació amb un inhibidor de l'aromatasa o fulvestrant com hormonoteràpia inicial o en dones que hagin rebut hormonoteràpia prèvia.</p> <p>En dones pre o perimenopàusiques l'hormonoteràpia s'ha de combinar amb un agonista de l'hormona alliberadora de l'hormona luteïnitzant (LHRH).</p>

Dates aprovació	Abemaciclib	Palbociclib	Ribociclib
EMA	7/2018	11/2016 AEMPS (23/12/2016, comissió interministerial de preus (CIPM) 11/2017)	22/08/2017:1a línia postmenopàusiques 12/2018: indicació 2a línia i 1a completa
Indicació aprovada FDA	Càncer de mama avançat o metastàtic RH+, HER2 negatiu: -En combinació amb un IA com a teràpia endocrina inicial en dones postmenopàusiques amb -En combinació amb fulvestrant en dones amb progressió de la malaltia després de la teràpia endocrina. -Com a monoteràpia en dones en progressió després de teràpia endocrina i quimioteràpia prèvia en el context metastàtic	Càncer de mama metastàtic o localment avançat, RH+, HER2 negatiu en combinació amb un inhibidor de l'aromatasa com a tractament hormonal en dones postmenopàusiques o en homes; o bé amb fulvestrant en pacients amb progressió de la malaltia després de teràpia endocrina;	Càncer de mama metastàtic o localment avançat, RH+, HER2 negatiu en combinació amb un IA com hormonoteràpia inicial o amb fulvestrant com hormonoteràpia inicial o en dones que hagin rebut hormonoteràpia prèvia
Dates aprovació	9/2017	2/2016 2a línia 3/2017 1a línia	3/2017

3.3 Posologia i forma d'administració

Taula 3. Posologia i forma d'administració

Abemaciclib	Palbociclib	Ribociclib
150 mg dues vegades al dia de forma continuada.	125 mg de palbociclib un cop al dia durant 21 dies consecutius, seguit de 7 dies sense tractament (esquema 3/1) per completar un cicle de 28 dies.	600 mg (3 comprimits de 200 mg) un cop al dia durant 21 dies consecutius, seguits de 7 dies sense tractament (cicle de 28 dies).

3.4 Utilització en poblacions especials

Taula 4. Poblacions especials

	Abemaciclib	Palbociclib	Ribociclib
Pacients d'edat avançada	No es requereix ajust de dosi en pacients >65 anys		
Pediatria	No s'ha establert la seguretat i eficàcia en nens i adolescents ≤ 18 anys. No hi ha dades.		
Insuficiència renal (IR)	No és necessari l'ajust de dosi en IR lleu o moderada. S'ha d'utilitzar amb precaució en IR greu, amb un control estret dels signes de toxicitat ja que no es disposa d'experiència en aquesta població.		
Insuficiència hepàtica (IH)	No és necessari l'ajust de dosi en IH lleu o moderada. No s'ha estudiat l'ús en pacients amb IH greu.	No és necessari ajustar la dosi en IH lleu (Child-Pugh A). D'acord a un estudi farmacocinètica, els pacients amb IH moderada o greu (Child-Pugh B o C) poden presentar un augment de l'exposició a ribociclib (<2 vegades) i es recomana una dosi inicial de 400 mg/dia de ribociclib. No s'ha estudiat l'ús de ribociclib en pacients amb IH moderada o greu.	
Embaràs i lactància	D'acord amb les troballes en animals, poden causar dany fetal quan s'administren en dones embarassades. S'ha de verificar l'absència d'embaràs abans d'iniciar el tractament. Cal prendre mesures anticonceptives fins a un mínim de 3 setmanes després de finalitzar el tractament. Contraindicat durant la lactància.		

3.5 Dades farmacocinètiques

Taula 5. Dades farmacocinètiques

	Abemaciclib	Palbociclib	Ribociclib
Absorció	<p>Temps d'absorció màxima (T_{màx}): 8 hores</p> <p>Biodisponibilitat absoluta (BD): 45%.</p> <p>Estat estacionari (SS): 5 dies.</p> <p>Un àpat ric en greixos augmenta l'àrea sota la corba (AUC) d'abemaciclib i dels seus metabòlits actius en un 9% i va augmentar la C_{màx} en un 26%, canvis considerats clínicament no rellevants.</p>	<p>Temps d'absorció màxima (T_{màx}): 6 i 12 hores</p> <p>Biodisponibilitat absoluta (BD): 46%.</p> <p>Estat estacionari (SS): 8 dies.</p> <p>La ingesta d'aliments va augmentar l'exposició a palbociclib i va reduir significativament la variabilitat interindividual i intraindividual de l'exposició a palbociclib.</p>	<p>Temps d'absorció màxima (T_{màx}): 1-4 hores</p> <p>Estat estacionari (SS): 8 dies.</p> <p>La ingesta d'aliments no sembla influir en l'absorció del fàrmac. Es pot prendre amb o sense aliments.</p>

	Es pot prendre amb o sense aliments.	En base a aquests resultats, palbociclib s'ha de prendre amb aliments	
Distribució	Unió d'abemaciclib a proteïnes plasmàtiques (UPP) humanes: 96% al 98%. Les concentracions d'abemaciclib i els seus metabòlits actius en el líquid cefaloraquidi són comparables a les concentracions lliures en plasma.	UPP: 85% i independent de la concentració. Palbociclib no és substrat de OATP1B1 o OATP1B3.	UPP: 70% i independent de la concentració.
Metabolisme	Hepàtic (CYP3A4).	Hepàtic (CYP3A i SULT2A1)	Hepàtic (CYP3A4)
Eliminació	La semivida d'eliminació plasmàtica va ser de 24,8 hores. Després d'una dosi oral única de 150 mg d'abemaciclib, el 81% es va recuperar en femta i el 3% en orina.	La semivida d'eliminació plasmàtica va ser de 28,8 hores. La principal via d'excreció és la femta (74% de la dosi), mentre que el 17% de la dosi es va recuperar en l'orina	La semivida en el plasma va ser de 32 hores. En voluntaris sans es va recuperar un 69,1% de la dosi en la femta i un 22,6% en l'orina.

4. Evidència disponible

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat dels fàrmacs prové dels estudis que es citen a continuació (11)(12)(13):

- Abemaciclib:

Estudi MONARCH-3 (I3Y-MC-JPBM) (NCT02246621)(14)

Estudi MONARCH-2 (I3Y-MC-JPBL) (NCT02107703)(15)

Estudi de suport, en monoteràpia: MONARCH-1 (NCT02102490) (no s'inclou a l'informe en ser d'una indicació no aprovada/finançada)(16)

- Palbociclib:

Estudi PALOMA-2 (1008) (NCT01740427)(17)(18)

Estudi PALOMA-3 (1023) (NCT01942135) (19)(20)(21)

Estudi de suport: PALOMA-1 (NCT00721409) (22).

En monoteràpia: Estudi TREnd (NCT02549430) (23) (24) (no s'inclou a l'informe en ser d'una indicació no aprovada/finançada)

- Ribociclib

Estudi MONALEESA-2 (estudi A2301, CLEE011A2301) (NCT01958021) (25)

Estudi MONALEESA-7 (estudi E2301, CLEE011E2301) (NCT02278120) (26)

Estudi MONALEESA-3 (estudi F2301) (NCT02422615) (27)

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació de l'estudi/dels estudis.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1 Assaigs clínics

5.1.1 Característiques dels assaigs clínics

Taula 6. Característiques dels assaigs clínics

Estudi	Tipus de pacients	Grup experimental	Grup control	Estratificació	Disseny de l'estudi	criteris inclusió	Variable principal
En combinació amb inhibidors de l'aromatasa							
MONARCH-3(14)	Prèviament no tractades per la malaltia avançada	Abemaciclib+IA(n=328): Abemaciclib 150 mg /12h vegades al dia, via oral(VO) + letrozol 2.5 mg al dia O anastrozol 1 mg al dia Cicle de 28 dies	Placebo + IA (N=165) Placebo c/12h + letrozol 2.5 mg al dia O anastrozol 1 mg al dia Cicle de 28 dies	Localització metastàsi (visceral, òssia única o altre) i teràpia endocrina prèvia (neo)adjuvant (IA, cap o una altra).	Fase 3, de superioritat, aleatoritzat (2:1), controlat amb placebo, doble-cec, multicèntric, internacional	Dones postmenopàusiques amb CM metastàtic o en recaiguda amb receptor RH+, HER2 negatiu. Malaltia mesurable segons RECIST o almenys una lesió òssiapredominantment lítica Sense tractament sistèmic previ per a la malaltia avançada (incloent tractament hormonal i quimioteràpia). Es permetia el tractament previ (neo)adjuvant si l'interval lliure de malaltia era >12 mesos. ECOG PS 0-1	SLP investigador

PALOMA-2(18)	Prèviament no tractades per la malaltia avançada	Palbociclib+Letrozol VO (Palbo+L) Palbociclib 125 mg/ via durant 21 + letrozol 2.5 mg al dia(n=444) Cicle de 28 dies	Placebo + letrozol(PL) , VO (n=222). Placebo durant 21 dies + Letrozol 2,5 mg/dia Cicle de 28 dies No es va permetre el creuament.	Malaltia visceral envers no visceral, interval lliure de malaltia des del final del tractament (neo)adjuvant a la recurrència de la malaltia (metastàtic de novo, ≤ 12 mesos o > 12 mesos), i els tractaments (neo)adjuvants previs anticancerigens (amb o sense tractament hormonal previ)	Fase 3, de superioritat, aleatoritzat (2:1), controlat amb placebo, doble-cec, multicèntric, internacional	Dones postmenopàusiques amb CM metastàtic o en recaiguda amb receptor RH+, HER2 negatiu. Malaltia mesurable segons RECIST o almenys una lesió òssia predominantment lítica. Sense tractament sistèmic previ per a la malaltia avançada (incloent tractament hormonal i quimioteràpia). ECOG PS 0-2	SLP investigador
MONALEESA-2(25)	Prèviament no tractades per la malaltia avançada	Ribociclib + letrozol (RL), VO (n=334): Ribociclib 600 mg/dia durant 21 dies + Letrozol 2,5 mg/dia Cicle de 28 dies	Placebo + letrozol (PL), VO (n=334) Placebo durant 21 dies + Letrozol 2,5 mg/dia Cicle de 28 dies No es va permetre el creuament.	Presència/ absència de metastasis hepàtiques o pulmonars	Fase 3, aleatoritzat (1:1), doble cec, multicèntric, de superioritat. 668 pacients	Dones postmenopàusiques amb CM metastàtic o en recaiguda amb receptor RH+, HER2 negatiu. Sense tractament sistèmic previ per a la malaltia avançada (incloent tractament hormonal i quimioteràpia). Malaltia mesurable segons RECIST o almenys una lesió òssia predominantment lítica. ECOG PS 0-1.	SLP investigador

<p>MONALEESA-7(26)</p>	<p>Prèviament no tractades amb HT per la malaltia avançada*</p>	<p>Ribociclib+IA o tamoxifè (n=335)</p> <p>Ribociclib 600 mg/dia durant 21 dies VO</p> <p>+ goserelina (3,6 mg implant subcutani (SC) el dia 1 de cada 28</p> <p>+ letrozol 2.5 mg/dia</p> <p>o anastrozol 1 mg/dia</p> <p>o tamoxifè 20 mg/dia</p>	<p>Placebo++IA o tamoxifè (n=337)</p> <p>Placebo VO</p> <p>+goserelina (3,6 mg implant SC el dia 1 de cada 28</p> <p>+ letrozol 2.5 mg/dia</p> <p>o anastrozol 1 mg/dia</p> <p>o tamoxifè 20 mg/dia VO, Cicle de 28 dies</p> <p>No es va permetre el creuament.</p>	<p>Presència/ absència de metàstasis hepàtiques o pulmonars , quimioteràpia prèvia per malaltia avançada i la combinació hormonal (IA+i goserelina vs tamoxifè i goserelina</p>	<p>Fase 3, aleatoritzat (1:1), doble cec, controlat amb placebo, multicèntric, aleatoritzat</p>	<p>Dones pre-o perimenopàusiques amb CM avançat amb receptor RH+, HER2-negatiu.</p> <p>Malaltia mesurable segons RECIST o almenys una lesió òssia predominantment lítica</p> <p>Sense tractament hormonal previ per a la malaltia avançada*. Es permetia fins a una línia de quimioteràpia prèvia per al càncer de mama avançat .</p> <p>ECOG PS 0-1</p>	<p>SLP investigador</p>
<p>L'estat <u>pre o peri-menopàusic</u> es definia com:</p> <p>i) últim període menstrual en els últims 12 mesos.</p> <p>ii) en curs de tamoxifè o toremifè durant els darrers 14 dies, l'estradiol plasmàtic i la FSH havien d'estar en el rang premenopàusic.</p> <p>iii) en el cas de la amenorrea induïda pel tractament, l'estradiol plàstic i / o la FSH havien d'estar en el rang premenopàusic</p> <p>Les pacients amb ooforectomia bilateral no eren elegibles.</p> <p><u>*Respecte el tractament previ:</u></p> <p>-Les pacients que havien rebut tractament (neo) adjuvant per al càncer de mama eren elegibles:</p> <p>i) Si la pacient no havia rebut cap teràpia endocrina prèvia O si havien transcorregut ≥12 mesos des de l'última dosi de tractament adjuvant, era candidata a rebre tamoxifè o un IA (més goserelina)</p> <p>ii) Si tamoxifè o fulvestrant era l'última teràpia (neo) adjuvant i l'última dosi s'havia administrat <12 mesos abans de l'assignació a l'atzar, la pacient era elegible per rebre un IA (letrozol o anastrozol) (més goserelina)</p> <p>iii) Si letrozol, anastrozol o exemestà era l'últim tractament (neo) adjuvant i l'última dosi es va administrar <12 mesos abans de l'assignació a l'atzar, la pacient podia rebre tamoxifè (més goserelina)</p> <p>-Si les pacients havien rebut ≤ 14 dies de tamoxifè o un IA (letrozol o anastrozol) amb o sense goserelina o només goserelina ≤ 28 dies per al càncer de mama avançat abans de l'aleatorització , van continuar el tractament amb el mateix agent hormonal més goserelina</p>							

En combinació amb fulvestrant							
MONARCH-2(15)	Prèviament tractades per la malaltia avançada (HT) (*)	Abemaciclib+fulvestrant: abemaciclib 150 mg c/12h VO + fulvestrant 500 mg intramuscular (IM) els dies 1 i 15 del cicle 1, i cada 28 dies (+/- 7 dies) posteriorment (respecte el dia 1 del cicle 1) Cicle de 28 dies *dosi inicial d'abemaciclib= 200 mg/12h. Posteriorment es va esmenar el protocol per reduir la dosi a 150 mg c/12h	Placebo+fulvestrant: Placebo durant 28 dies VO + fulvestrant 500 mg IM els dies 1 i 15 del cicle 1, i cada 28 dies (+/- 7 dies) posteriorment (respecte el dia 1 del cicle 1) Cicle de 28 dies	Metàstasis viscerals/ només òssies i la sensibilitat al tractament endocrí: resistència primària / secundària R.primària= progressió ≤2 anys de tractament adjuvant o ≤6 mesos després d'un tractament avançat	Fase III, controlat, aleatoritzat (2:1), doble cec, multicèntric	Dones pre/peri/postmenopàusiques amb CM metastàtic o en recaiguda negatiu receptor RH+, HER2 Malaltia mesurable segons RECIST 1.1 o almenys una lesió òssia predominantment lítica (*).Respecte el tractament previ: -en progressió durant el tractament o dins dels 12 mesos de la finalització del tractament hormonal (neo) adjuvant ó -en progressió durant el tractament amb HT com 1a línia per la malaltia metastàtica No es permetia haver rebut tractament QT previ per la malaltia metastàtica ECOG PS 0-1	SLP investigador
La dosi inicialment contemplada al protocol era de 200 mg/12h. Es va esmenar el protocol per reduir-la a 150 mg/12h. Els pacients en curs de la dosi de 200 mg /12h també es va reduir a 150 mg c/12h. Aproximadament el 26% de les pacients van ser incloses a l'estudi abans de l'esmena i el 74% ja van prendre 150 mg c/12h com a dosi inicial. Tant les poblacions prèvies com les posteriors a l'esmena es van incloure en l'anàlisi ITT.							

PALOMA-3(19)	Prèviament tractades per la malaltia avançada (HT i/o 1 QT)	<p>Palbociclib VO+Fulvestrant IM: (n=347)</p> <p>palbociclib 125 mg/ via durant 21 dies</p> <p>+</p> <p>fulvestrant 500 mg IM els dies 1 i 15 del cicle 1, i cada 28 dies (+/- 7 dies) posteriorment (respecte el dia 1 del cicle 1)</p> <p>Cicle de 28 dies</p>	<p>Placebo+Fulvestrant (n=174):</p> <p>Placebo durant 21 dies</p> <p>+</p> <p>fulvestrant 500 mg IM els dies 1 i 15 del cicle 1, i cada 28 dies (+/- 7 dies) posteriorment (respecte el dia 1 del cicle 1)</p> <p>Cicle de 28 dies</p>	Sensibilitat documentada al tractament hormonal previ (Sí/No), estat menopàusic a l'inici de l'estudi (pre/peri envers postmenopàusiques) i la presència de metàstasis visceral (Sí/No).	Fase III, controlat, aleatoritzat (2:1), doble cec, multicèntric i de superioritat	<p>Dones pre/peri/postmenopàusiques amb CM metastàtic o en recaiguda amb receptor RH+, HER2 negatiu</p> <p>Es permetia un tractament de quimioteràpia previ per a la malaltia avançada / metastàtica a més del tractament endocrí.</p> <p>Respecte el tractament previ:</p> <p>-en progressió durant el tractament o dins dels 12 mesos de la finalització del tractament adjuvant amb un IA en pacients postmenopàusiques, o tamoxifè en pre o perimenopàusiques.</p> <p>ó</p> <p>-en progressió durant o abans d'un mes després de finalitzar el tractament amb IA (en postmenopàusiques), o tractament endocrí previ (en pre o perimenopàusiques)</p> <p>ECOG PS 0-1</p>	SLP investigador
---------------------	---	--	--	--	--	---	------------------

MONALEESA-3(27)	Prèviament no tractades per la malaltia avançada o tractades amb HT per la malaltia metastàtica	Ribociclib VO+Fulvestrant IM (n=484): ribociclib 600 mg/dia durant 21 dies + fulvestrant 500 mg IM els dies 1 i 15 del cicle 1, i cada 28 dies (+/- 7 dies) posteriorment (respecte el dia 1 del cicle 1)	(n=242)	presència de metàstasis pulmonars (sí versus no) i la teràpia endocrina anterior.	Fase III multicèntric, aleatoritzat (2: 1), doble cec i controlat amb placebo	Dones postmenopàusiques amb CM avançat amb receptor RH+, HER2-negatiu. ECOG PS 0-1	SLP investigador
<p><u>Respecte el tractament previ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -prèviament no tractades (recent diagnòstic) ó -en progressió després de més de 12 mesos des de la finalització del tractament (neo) adjuvant, no tractades per la malaltia avançada ó -en progressió durant el tractament o dins dels 12 mesos de la finalització del tractament endocrí (neo)adjuvant sense tractament per a malaltia avançada ó -en progressió després de més de 12 mesos des de la finalització del tractament endocrí (neo) adjuvant, tractades posteriorment amb una línia de teràpia endocrina (amb un antiestrogen o AI) per la malaltia avançada i en progressió a aquesta darrera primera línia d'HT per la malaltia avançada. ó -càncer de mama avançat / metastàtic al diagnòstic en progressió després d'una línia de teràpia endocrina (amb un antiestrogen o AI). 							
<p>L'estat postmenopàusic es definia com:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Ooforectomia bilateral prèvia o Edat ≥ 60 anys o Edat <60 anys i amenorrea durant ≥ 12 mesos (en absència de quimioteràpia, tamoxifè, toremifè o supressió ovàrica) i FSH i estradiol en el rang postmenopàusic. <p>La pacient pre/perimenopàusica, és aquella que no compleix els criteris per ser postmenopàusica.</p> <p>Per afectació 'Visceral' s'entén metàstasis a pulmó, fetge, cervell, amb afectació pleural i peritoneal.</p> <p>La <i>sensibilitat al tractament hormonal previ</i> es va definir com qualsevol dels dos: benefici clínic documentat (RC, RP, ME>24 setmanes) a almenys un tractament hormonal previ en el tractament del càncer metastàtic, o almenys 24 mesos de tractament hormonal adjuvant abans de la recurrència.</p> <p>IM: intramuscular</p>							

5.1.2 Variables utilitzades als assaigs

Taula 7. Variables utilitzades als assaigs.

Variables dels assaigs	
Variable principal	Comentaris
Supervivència lliure de progressió (SLP)	<p>Temps des de l'aleatorització fins a la progressió o mort per qualsevol causa, el que passi primer.</p> <p>Avaluada per l'investigador. Basat en els criteris RECIST 1.1.</p> <p>Un comitè de revisió independent cec revisava els resultats d'imatge.</p>
Variables secundàries	Comentaris
Supervivència global (SG)	Temps des de l'aleatorització fins a la mort per qualsevol causa.
Taxa de resposta global(TRO)	Proporció de pacients que van assolir una resposta completa (RC), o resposta parcial (RP) com a millor resposta global. En la població global i en la població amb malaltia mesurable.
Taxa de benefici clínic (TBC)	Proporció de pacients que van assolir com a millor resposta global una RC, RP o malaltia estable (ME) que duri ≥ 24 setmanes. En la població global i en la població amb malaltia mesurable.
Durada de resposta (DR)	Temps des de la primera documentació de resposta tumoral objectiva fins a la progressió tumoral objectiva o mort per qualsevol tipus de causa.
Resultats reportats pels pacients, Qualitat de vida	Avaluat amb el qüestionari EORTC QLQ-C30 juntament amb el mòdul específic de CM (EORTC QLQ-BR23) i l'EQ-5D-5L per explorar l'impacte sobre la qualitat de vida relacionada amb la salut, la funcionalitat, els símptomes de la malaltia, i els efectes adversos relacionats amb el tractament.

5.1.3 Característiques dels pacients inclosos

➤ Abemaciclib:

En ambdós estudis, totes les pacients incloses eren dones, aproximadament dos terços d'origen caucàsic, i un terç asiàtic. Les característiques demogràfiques i basals de la malaltia, incloent el temps des del diagnòstic, la histologia, la fase de malaltia, el grau histopatològic, l'estat de RH i HER2 estaven equilibrades entre els respectius braços dels estudis. El 60% tenia un ECOG PS de 0, i el 40% un ECOG PS d' 1.

Al **MONARCH-3**, aproximadament el 39% de les pacients havia rebut quimioteràpia i el 44% havia rebut tractament hormonal en la (neo)adjuvència. Les pacients amb tractament hormonal (neo) adjuvant previ, havien d'haver completat aquest tractament almenys 12 mesos abans de l'aleatorització de l'estudi. La majoria de les pacients (96%) tenien malaltia metastàtica a l'inici de l'estudi. Aproximadament el 22% de les pacients només tenia malaltia òssia, i el 53% de les pacients tenia metàstasis viscerals.

Al **MONARCH-2**: A cada braç de tractament la majoria de les pacients eren de raça blanca, i no havien rebut quimioteràpia per la malaltia metastàtica. L'edat mediana era de 60 anys (32-91 anys). La majoria de les pacients (82%) eren postmenopàusiques i el 17% eren pre / peri-

menopàusiques (és a dir, van rebre supressió ovàrica amb agonista GnRH). Aproximadament el 56% de les pacients tenia metàstasi visceral. Aproximadament el 25% de les pacients tenia resistència primària endocrina (progressió en hormonoteràpia en els primers 2 anys d'hormonoteràpia adjuvant o dins dels primers 6 mesos de la primera línia de hormonoteràpia per càncer de mama metastàtic), i la majoria restant va desenvolupar resistència endocrina posteriorment. El 59% de les pacients havia rebut recentment hormonoteràpia en el context (neo) adjuvant, i el 38% en la malaltia metastàtica.

➤ **Palbociclib:**

PALOMA-2: Les característiques basals (demogràfiques i factors pronòstics) de les pacients estaven ben balancejades entre els dos braços de tractament. La mediana d'edat de les pacients incloses en aquest estudi va ser de 62 anys (28 a 89 anys); el 62,8% de les pacients havia rebut tractament previ pel càncer de mama (adjuvant o neoadjuvant), el 48,3% de les pacients havia rebut quimioteràpia i el 56,3% havia rebut tractament endocrí previ. En el 37,2% de les pacients el diagnòstic de càncer de mama avançat era de novo, i per tant no havien rebut tractament previ. La majoria de les pacients (97,4%) tenia malaltia metastàtica al inici de l'estudi; el 48,6% de les pacients tenia malaltia visceral i el 22,7% de les pacients només tenia malaltia òssia. Més de la meitat (54%) tenia un ECOG de 0.

PALOMA-3: Les característiques basals (demogràfiques i factors pronòstics) de les pacients estaven ben balancejades entre els dos braços de tractament. La mediana d'edat de les pacients incloses en aquest estudi va ser de 57 anys (29 a 88 anys). A cada braç de tractament la majoria de les pacients tenien sensibilitat documentada a l'hormonoteràpia prèvia i eren postmenopàusiques. Aproximadament el 20% de les pacients eren pre / perimenopàusiques. Totes les pacients havien rebut tractament sistèmic previ; el 34% de les pacients havia rebut una línia de quimioteràpia per malaltia avançada i el 60% havia rebut més d'1 tractament hormonal previ per al seu diagnòstic primari; en el grup de palbociclib, un major percentatge de pacients havien rebut 2 línies prèvies de tractament hormonal que en el grup de placebo (40% vs. 35%). Més de la meitat (62%) tenia un ECOG de 0 i el 60% tenia metàstasis visceral.

➤ **Ribociclib:**

MONALEESA-2:

Hi havia alguns desequilibris entre els dos grups en dades demogràfiques, característiques de la malaltia i teràpies prèvies, la resta de característiques basals dels pacients dels dos grups estaven ben equilibrades. La mediana d'edat va ser de 62 anys. Totes les pacients tenien RH positius, i totes menys una pacient de cada grup eren HER2 negatiu. Un 34% tenien un nou diagnòstic de malaltia avançada o metastàtica. L'interval lliure de malaltia al moment basal en les pacients que havien rebut tractament adjuvant era >24 mesos en un 59,4% de les pacients. Un 58,8% de pacients presentaven malaltia visceral (incloent metàstasis hepàtiques, pulmonars i altres metàstasis visceral), un 43,7% presentaven metàstasis hepàtiques i/o pulmonars i un 22% de pacients tenien només malaltia òssia. Un 43,5% de pacients havien rebut quimioteràpia en

neoadjuvència o adjuvència i un 51,7% havien rebut teràpia hormonal en neoadjuvència o adjuvència.

MONALEESA-7:

Les pacients incloses en aquest estudi tenien una mediana d'edat de 44 anys (25 a 58 anys) i el 27,7% dels pacients tenien menys de 40 anys. La majoria de pacients incloses eren de raça caucàsica (57,7%), asiàtiques (29,5%) o negres (2,8%) i gairebé tots els pacients (99,0%) tenien un estat funcional ECOG inicial de 0 o 1. Abans d'entrar a l'estudi, d'aquests 672 pacients, el 14% havia rebut quimioteràpia prèvia per a la malaltia metastàtica, 32,6% dels pacients havien rebut quimioteràpia en adjuvència i el 18,0% en el marc neoadjuvant; el 39,6% havien rebut tractament hormonal en el context adjuvant i 0,7% en el neoadjuvant. En l'estudi E2301 el 40,2% dels pacients presentaven una malaltia metastàtica de novo, el 23,7% tenien malaltia només òssia, i el 56,7% tenien malaltia visceral. El 0,6% havien rebut una teràpia endocrina prèvia per la malaltia avançada.

MONALEESA-3:

Les pacients incloses en aquest estudi tenien una mediana d'edat de 63 anys (31-89). El 46,7% dels pacients tenien 65 anys o més, incloent un 13,8% de 75 anys o més. Les pacients incloses eren d'origen caucàsic (85,3%), o asiàtic (8,7%) i gairebé totes els pacients (99,7%) tenien un estat funcional ECOG de 0 o 1. Es van incloure en aquest estudi pacients de primera i segona línia (dels quals el 19,1% presentaven malaltia metastàtica de novo). Abans d'entrar en l'assaig el 42,7% dels pacients havien rebut quimioteràpia adjuvant i 13,1% neoadjuvant, mentre el 58,5% havien rebut tractament hormonal adjuvant i el 1,4% neoadjuvant i el 21% havien rebut tractament hormonal previ per càncer de mama avançat. El 21,2% presentaven malaltia només òssia i el 60,5% malaltia visceral.

5.1.4 Resultats dels assaigs clínics

Taula 8. Resultats d'eficàcia dels estudis de primera línia

Abemaciclib, palbociclib i ribociclib en combinació amb hormonoteràpia per al tractament del càncer de mama RH+ i HER2-com a tractament inicial o després de tractament hormonal previ. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. CatSalut.

Estudis amb IA	ABEMACICLIB MONARCH-3		PALBOCICLIB PALOMA-2		RIBOCICLIB MONALEESA-2		RIBOCICLIB MONALEESA-7 ^A			
Data de tall	Novembre 2017		Dades actualitzades, maig 2017		Dades actualitzades, gener 2017		Agost de 2017 (E2301)			
Tractaments	Abemaciclib +IA (n=328)	Placebo +IA (N=165)	Palbociclib +letrozol (N=444)	Placebo + letrozol (N=222)	Ribociclib +letrozol (n=334)	Placebo + letrozol (n=334)	Ribociclib +IA /Tamoxifè (n=335)	Placebo + IA /Tamoxifè (n= 337)		
Variable principal										
SLP mediana (mesos) (IC95%)	28,2 (23.5, NR)	14,8 (11,2, 19,2)	27,6 (22,4; 30,3)	14,5 (12,3; 17,1)	25,3 (23-30,3)	16 (13,4-18,2)	23,8 (19,2-NA)	13,0 (11,0-16.4)		
							HR 0,553 (0,441-0,694)			
							Ribociclib +IA (n=248)	Placebo + IA (n=247)		
							27,5 (19,1-NE)	13,8 (12,6-17,4)		
HR (IC95%); p	HR 0.540 (0.418, 0.698) p= 0.000002		HR 0,563 (0,461; 0,687), p<0,000001		HR 0,568 (0,457-0,704); p=9,63x10 ⁻⁸		HR 0,569 (0,436-0,743)			
Variables secundàries										
SG mediana (mesos) (IC95%)	NA (NA – NA)	NA (NA – NA)	NA	NA	NA(NA-NA)	33 (33-NA)	NA(NA – NA)	40,9 (37,8 – NA)		
	HR 1,057 (0,683-1,633) p= 0,8017		ND		HR 0,746 (0,517-1,078); p=0,059		%SG (42 mesos de seguiment) 70.2% (63,5-76,0%) vs 46% (32,0-58,9%) HR 0,071 (0.54-0.95); p=0.00973 (*dades actualitzades)			
Taxa de resposta global (IC95%)	49,7% (44,3-55,1)	37.0% (29,6-44,3)	47,5 (42,8-52,3)	38,7(32,3-45,5)	42,5% (37,2-47,8)	28,7% (23,9-33,6)	39,1 (33,0-45,2)	29,1 (23,5-34,8)		
	OR 1.7 p=0.005				p=9,18x10 ⁻⁵					
Taxa de benefici clínic (IC95%)	78% (73,6-82,5)	71,5 (64,6-78,4)	85,6 (82,0-88,7)	71,2 (64,7-77,0)	79,9% (75,6-84,2)	73,1% (68,3-77,8)	80,2 (75,3-85,2)	67,2 (61,4-73,1)		
	OR 1.4 p=0.101						p=0,018			
Durada de resposta	27,39 (25,74- NA)	17,46 (11,21-22,19)	ND	ND	ND	ND	21,3 mesos (18,3- NA)	17,5 mesos (12,0- NA)		

Pacients amb malaltia mesurable								
	Abemaciclib +IA (n=328)	Placebo +IA (N=165)	Palbociclib +letrozol (N=214)	Placebo + letrozol (N=110)	Ribociclib +L(n=257)	Placebo+L (n=245)	Ribociclib+IA (n=192)	Placebo+IA (n=199)
Taxa de resposta global (IC95%)	61,0 (55,2-66,9)	45,5 (37,0-53,9)	62,4 (57,0-67,6)	49,7 (42,0-57,4)	54,5% (48,4-60,6)	38,8% (32,7-44,9)	50,5 (43,4-57,6)	36,2 (29,5-42,9)
Taxa de benefici clínic (IC95%)	79,0 (74,1- 83,9)	69,7 (61,9-77,5)	84,9 (81,2-88,1)	70,3 (63,8-76,2)	80,2% (75,3-85)	71,8% (66,2-77,5)	81,8 (76,3-87,2)	63,8 (57,1-70,5)
			Odds ràtio: 2,39 (1,58-3,59)		p=0,018			
Durada de resposta	ND	ND	22,5 (19,8-28,0)	16,8 (15,4-28,5)	ND	ND	ND	ND
Pacients amb malaltia visceral								
	21,6	14,0	19,2	12,9	24,8	13,4	ND	ND
	HR 0,567 [IC 95%: 0,407-0,789]				HR=0.561 [IC95%: 0,424-0,743]			

^A Estudi Monaleesa-7: s'indica el resultat de la variable principal per la població global de l'estudi. Per la resta de variables s'indiquen els resultats relatius al subgrup de pacients tractats amb Ribociclib + IA (excloent les de tamoxifè), atès que la indicació finalment aprovada és en combinació amb IA. NA: no assolit, ND: no disponible;

Abemaciclib, palbociclib i ribociclib en combinació amb hormonoteràpia per al tractament del càncer de mama RH+ i HER2-com a tractament inicial o després de tractament hormonal previ. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. CatSalut.

Taula 9. Resultats d'eficàcia dels estudis en pacients prèviament tractades

Estudis amb fulvestrant	ABEMACICLIB MONARCH-2		PALBOCICLIB PALOMA-3		RIBOCICLIB MONALEESA-3	
Data de tall	Tall febrer 2017 +actualització SLP i SG (juny 2019)(28)		Actualitzat octubre 2015+ SG abril 2018(29)		Novembre 2017	
Tractaments	Abemaciclib (N=446) +Fulvestrant	Placebo+Fulvestrant (n=223)	Palbociclib+Fulvestrant N=347	Placebo+Fulvestrant N=174	Ribociclib fulvestrant N=484	+ Placebo+Fulvestrant N=242
Variable principal						
SLP mediana (mesos) (IC95%)	16,9 (9,3 (7,4- 11,4)	11,2 (9,5- 12,9)	4,6 (3,5- 5,6)	20,5 (18,5 – 23,5)	12,8 (10,9 – 16,3)
HR (IC95%); p	0,536 (0,44-0,64) p<0.0000001		0,497 (0,398- 0,620), p<0,000001		0,593 (0,480 – 0,732) P=4,10 x 10 ⁻⁷	
Variables secundàries						
SG mediana (mesos) (IC95%)	46.7 m	37.3 m	34,9 (28,8-40)	28 (23,6-34,6)	NA (NA – NA)	NA (NA – NA)
HR (IC95%); p	0.757 (0,606-0,945); P =0 .01		0,81 (0,64-1,03) p=0.09		0,670 (0,465 – 0,964) P=0,015	
Taxa de resposta global (IC95%)	35,2% (30,8-39,6)	16,1% (11,3- 21,0)	26,2 (21,7- 31,2)	13,8 (9,0-19,8)	32,4% (28,3 – 36,6%)	21,5% (16,3 – 26,7%)
	ORR 2,82 p<0.001				10,9 (4,3 – 18) P=9,1 x 10 ⁻⁴	
Taxa de benefici clínic (IC95%)	72.2% (68.0, 76.4) Odds Ratio = 2.04	56.1% (49.5, 62.6)	68,0 (62,8- 72,9)	39,7 (32,3- 47,3)	70,2 (66,2-74,3)	62,8 (56,7-68,9)
Durada de la resposta	NA (18,05-NA)	25,6 (11,9- 25,6)	ND	ND	NA	NA
Pacients amb malaltia mesurable al moment basal						
Taxa de resposta global (IC95%)	N=318 48,1 (42,6- 53,6)	N=164 21,3 (15,1- 27,6)	33,7 (28,1- 39,7)	17,4 (11,5- 24,8)	n=379 40,9 (35,9-45,8)	n=181 28,7 (22,1-35,3)
Taxa de benefici clínic (IC95%)	73,3 (68,4- 78,1)	51,8 (44,2-59,5)	ND	ND	69,4 (64,8-74,0)	59,7 (52,5-66,8)
Pacients amb malaltia visceral						
SLP mediana (mesos)	14,7	6,5	(N=206) 9,2	(N=105) 3,5	ND	ND
	HR 0,471 [IC 95%: 0,371; 0,598]					

En general, els resultats d'eficàcia avaluats per l'investigador van ser recolzats pels resultats de SLP basats en l'avaluació radiològica central, independent i cega (CRIC).

Com excepcions, l'estudi MONARCH-2 i el MONALEESA-2:

- A l'estudi MONARCH-2 d'abemaciclib va existir discrepància entre la revisió de l'investigador i el comitè independent respecte de la progressió (16.4 mesos vs 9.3 mesos, HR 0.553 segons l'investigador; 22.4 mesos vs 10.2 mesos, HR 0.46 segons l'avaluació independent). Es van avaluar els focus anatòmics de progressió i es va observar que les discrepàncies provenien de les lesions òssies, mentre que hi havia les concordança en les lesions hepàtiques.
- Al MONALEESA-2: Al tall de dades de l'anàlisi intermèdia (29 gener 2016) el comitè de revisió independent cec va identificar menys esdeveniments de progressió que els investigadors. En un 60% dels casos la progressió segons l'investigador no va ser confirmada per la revisió del CRIC (60% braç experimental, 61% al braç control). No es va trobar indicis de biaix entre els braços en la revisió dels investigadors. No obstant, l'HR no es va veure afectada pel número considerablement menor d'esdeveniments d'SLP, sent de 0,592 (IC95% 0,41-0,85; p=0,002). El motiu més freqüent de progressió segons l'investigador, no confirmada després pel CRIC, van ser lesions òssies noves o que empitjoraven.

Qualitat de vida:

Abemaciclib:

- MONARCH -3: En el braç d'abemaciclib i IA, es va observar empitjorament respecte de la diarrea per abemaciclib + IA respecte al braç placebo + IA. Tanmateix, la majoria de les diferències entre els braços no van assolir el llindar per considerar-se com a una petita millora o un petit deteriorament.
- MONARCH-2: Els canvis entre el grup experimental i control en relació als ítems avaluats no van arribar a assolir significació clínica ni estadística.

Palbociclib:

- PALOMA-3: l'addició de palbociclib a fulvestrant va donar lloc a una millora dels símptomes, amb un retard significatiu en el temps fins el deteriorament dels símptomes de dolor en comparació amb el tractament amb placebo amb fulvestrant (8,0 mesos enfront de 2,8 mesos; HR 0,64 [IC95% 0,49-0,85]; p <0,001). Les puntuacions globals de qualitat de vida van afavorir significativament el grup palbociclib més fulvestrant [66,1, IC95% 64,5-67,7 enfront de 63,0, IC95% 60,6-65,3; P = 0,0313]. No obstant a l'EPAR es posa en dubte la plausibilitat d'aquests resultats, tenint en compte que la toxicitat de palbociclib en la medul·la òssia permetia desemmascarar el tractament i per tant influenciar en els resultats les esperances dels pacients en relació amb el benefici del tractament experimental. No es van acceptar per tant els resultats relatius a l'estat global de salut en la qualitat de vida.

- PALOMA-2: No es van observar diferències significatives entre els braços pel que fa al canvi respecte el nivell basal en els qüestionaris FACT-B o EQ-5D. Es va observar una millora significativa en les puntuacions de dolor en el braç palbociclib amb letrozol (-0.256 envers -0.098; P = 0.0183). No es van observar diferències significatives en les puntuacions de FACT-Breast i EQ-5D en pacients amb o sense neutropènia(17).

Ribociclib:

- No es van observar diferències en el temps fins al deteriorament definitiu de l'ECOG PS ni en la qualitat de vida entre els dos braços de tractament als estudis Monaleesa-2.3 i 7.
- Al MONALEESA-7, ribociclib es va associar a una reducció en la puntuació de dolor del EORTC QLQ-C30 respecte el valor basal en alguns dels cicles del tractament.

Resultats de subgrups:

Globalment, tots els fàrmacs demostren benefici en l'anàlisi de l'SLP en els subgrups preespecificats segons l'edat, localització de la malaltia, resistència a l'hormonoteràpia, presència de malaltia mesurable, estat del receptor de progesterona i estat menopàusic, consistents amb l'anàlisi principal

Abemaciclib:

MONARCH-2: L'anàlisi de l'SLP en subgrups preespecificats, va mostrar resultats consistents en els respectius subgrups incloent: edat (<65 o ≥65 anys), raça, regió geogràfica, localització de la malaltia, resistència a l'hormonoteràpia, presència de malaltia mesurable, estat del receptor de progesterona i estat menopàusic. En les pacients amb malaltia visceral es va observar una reducció en el risc de progressió de la malaltia o mort (HR 0,481 [IC 95%: 0,369; 0,627]), medianana SLP de 14,7 mesos envers 6,5 mesos); en pacients amb només malaltia òssia (HR 0,543 [IC 95%: 0,355; 0,833]); en pacients amb malaltia mesurable (HR 0,523 [IC 95%: 0,412; 0,644]). En el cas de les pacients pre/perimenopàusiques, l'HR va ser 0,415 (IC 95%: 0,246; 0,698); en les pacients que tenien receptor de progesterona negatiu, l'HR va ser 0,509 (IC 95%: 0,325; 0,797). En la subpoblació amb malaltia localment avançada o metastàtica que no havia rebut hormonoteràpia prèvia, l'SLP va ser també consistent.

El protocol original de MONARCH 2 va permetre als pacients que van presentar de novo una malaltia localment avançada / metastàtica i que no havien rebut cap tractament endocrí previ (*endocrine-naïf*, EN). Les dades d'eficàcia i seguretat de la població EN inicialment inclosa s'han analitzat per separat i no s'inclouen a la població ITT, per donar suport a la inclusió de la combinació d'abemaciclib i fulvestrant com a tractament endocrí inicial.

Per a la indicació d'abemaciclib + fulvestrant com a teràpia endocrina inicial, l'evidència disponible és limitada a pocs pacients, tot i que la indicació per a l'ús de primera línia pot ser recolzada per extrapolació de l'efecte additiu demostrat amb fulvestrant com a segona línia, en combinació amb evidència d'eficàcia en primera línia en combinació amb AI.

MONARCH-3:

L'anàlisi de subgrups va mostrar resultats consistents en els subgrups de pacients incloent: edat (<65 o ≥65 anys), localització de la malaltia, estadi de la malaltia (metastàtica de novo vs metastàtica recurrent vs localment avançada recurrent), presència de malaltia mesurable, estat del receptor de progesterona, i estat funcional ECOG inicial. Es va observar una reducció en el risc de progressió de la malaltia o mort en pacients amb malaltia visceral (HR 0,567 [IC 95%: 0,407; 0,789]), amb una mediana d'SLP de 21,6 mesos enfront de 14,0 mesos; en pacients amb sol malaltia òssia (HR 0,565, [IC 95%: 0,306; 1,044]); i en pacients amb malaltia mesurable (HR 0,517, [IC 95%: 0,392; 0,681]).

Palbociclib:

PALOMA-3: Respecte l'anàlisi de subgrups, es va observar una reducció en el risc de progressió de la malaltia o mort en el braç de palbociclib amb fulvestrant en la majoria dels subgrups de pacients individuals definits pels factors d'estratificació i les característiques basals. Aquest benefici es va observar independentment de l'estat pre / perimenopàusic (HR: 0,46 [IC95%: 0,28-0,75]) o postmenopàusic (HR: 0,52 [IC95%: 0,40-0,66]) i la malaltia metastàtica visceral (HR: 0,50 [IC95%: 0,38-0,65]) i no visceral (HR: 0,48 [IC95%: 0,33-0,71]). També es va observar un benefici independentment de les línies de tractament prèvies a la malaltia metastàtica, tant amb 0 (HR: 0,59 [IC95%: 0,37-0,93]), com 1 (HR:0,46 [IC95%: 0,32-0,64]), com 2 (HR:0,48 [IC95%: 0,30-0,76]), malgrat el benefici no és mantenia després de ≥ 3 línies (HR:0,59 [IC95%: 0,28-1,22]). En els subgrups de pacients amb un interval lliure de malaltia ≤24 mesos, i sense sensibilitat prèvia al tractament hormonal, les diferències no van ser estadísticament significatives, donat que l'interval de confiança creuava l'1. No obstant, cal tenir en compte que són resultats de subgrups basats en pocs pacients. Les dades d'SG provinents de l'anàlisi amb una mediana de seguiment de 44,8 mesos i amb un 60% de dades madures (310 morts de 521 pacients) no van mostrar diferències estadísticament significatives. Gairebé el 90% de les pacients van rebre algun tractament després de la progressió al tractament de l'assaig, principalment exemestà amb o sense everolimus i monoquimioteràpia (capecitabina o paclitaxel).

PALOMA-2: Es va dur a terme l'anàlisi de l'SLP en els subgrups pre-especificats, segons els factors pronòstics i les característiques basals, per tal d'avaluar la consistència interna de l'efecte del tractament. Es va observar una reducció en el risc de progressió de la malaltia o mort, a favor del braç de palbociclib amb letrozol, en tots els subgrups de pacients definits.

Ribociclib:

MONALEESA-2: els resultats en el subgrup de ribociclib més IA i de ribociclib més fulvestrant van ser consistents entre els subgrups d'edat, raça, quimioteràpia prèvia adjuvant / neoadjuvant o teràpies hormonals, afectació hepàtica i / o pulmonar i malaltia metastàtica només òssia.

MONALEESA-3: en els pacients amb metàstasis hepàtiques i/o pulmonars (criteris d'estratificació), la mediana d'SLP va ser de 24,8 mesos per RL vs. 13,4 mesos per PL (HR=0,561 [IC95%: 0,424-0,743]). Per als pacients sense metàstasis hepàtiques i/o pulmonars la mediana d'SLP va ser de 27,6 mesos vs. 18,2 mesos (HR=0,597 [IC95%: 0,426-0,837]), respectivament.

MONALEESA-7: es va observar que els pacients tractats amb IA tenien una millor SLP en comparació amb el grup tamoxifè: la mediana d'SLP va ser de 28 i 14 mesos per ribociclib + IA vs control, en comparació amb 22 i 11 mesos per a ribociclib + tamoxifè vs control. Hi havia més pacients amb malaltia metastàtica de novo en la subpoblació de tamoxifè en relació amb la subpoblació IA (72% vs. 29%) i un major nombre de pacients que no havien rebut una teràpia endocrina adjuvant (neo)adjuvant prèvia (92% vs. 49%).

Contràriament a les estimacions d'SLP més llargues, les taxes de resposta van ser més baixes en pacients amb IA com acompanyant, amb ORR 39% i 29% (IA vs placebo) en comparació amb 46% i el 31% de tamoxifè vs placebo. La causa d'aquestes diferències podria estar relacionada amb l'activitat dels fàrmacs o ser una troballa casual. Tanmateix, aquests resultats no afecten la conclusió sobre els resultats d'eficàcia que confirmen el benefici clínic de ribociclib combinat amb IA o tamoxifè.

Recentment s'ha publicat les dades actualitzades de desestimació d'SG als 42 mesos, que demostren una avantatge estadísticament significativa de ribociclib en combinació envers el TH sol, amb una mediana no assolida per ribociclib i de 40.9 mesos pel grup placebo, suposant una HR de mort de 0.71 (0.54-0.95), $p=0.00973$. El benefici va ser consistent a les troballes en la població global per ITT, amb una HR de 0.70 (0.50-0.98).(30)

Aspectes globals per als tres fàrmacs:

Les indicacions aprovades per abemaciclib i palbociclib inclouen un seguit d'extrapolacions dels respectius assaigs pivot:

- de letrozol a qualsevol inhibidor de l'aromatasa (IA)
- de goserelina a qualsevol agonista LHRH
- de fulvestrant + LHRH en pacients pre / perimenopàusiques i d'IA en pacients postmenopàusiques, a la combinació d'IA+LHRH en dones pre /perimenopàusiques.

L'extrapolació de letrozol a inhibidors de l'aromatasa es considera acceptable tenint en compte que l'efecte farmacodinàmic de tots els IA és el mateix (el bloqueig de la conversió d'andrògens a estrògens mitjançant el bloqueig de l'enzim aromatasa) i que s'utilitzen indistintament a la clínica (depenent de la tolerància individual de la pacient, etc.)

L'extrapolació a IA + LHRH en dones premenopàusiques es considera a la discussió de l'EPAR com acceptable. Palbociclib, ribociclib i abemaciclib han demostrat eficàcia en combinació amb IA en pacients postmenopàusiques, i en combinació amb fulvestrant + LHRH en pacients pre/perimenopàusiques. A més, els IA + LHRH constitueixen una alternativa acceptada (als antiestrògens / SERMs) en pacients premenopàusiques, també com a tractament de primera línia, d'acord amb la pràctica clínica actual. Palbociclib, ribociclib i abemaciclib actuen en la ruta de senyalització del receptor d'estrogènic, i la inhibició eficaç de la senyalització dels RE s'aconsegueix tant amb IA com amb fulvestrant (+ LHRH).

6. Avaluació de la seguretat

6.1 Esdeveniments adversos

A continuació s'indiquen els resultats provinents de les poblacions de seguretat globals pels fàrmacs(11)(12)(13):

Taula 10. Esdeveniments adversos més freqüents (població de seguretat global)

Fàrmac	Abemaciclib (n=768)	Palbociclib (n=872)	Ribociclib (n=1065)
Mediana exposició	16 mesos	12,7 mesos	16,5 mesos, amb un 61,7% de pacients exposats \geq 12 mesos.
% modificacions de dosi	43-47%	34,4%	37,3%
% interrupcions permanents	8-16%	4,1%	7,0%
EA més freqüents	diarrea, infeccions, neutropènia, anèmia, fatiga, nàusees, vòmits i disminució de la gana.	neutropènia, infeccions, leucopènia, fatiga, nàusees, estomatitis, anèmia, alopecia i diarrea	infeccions, neutropènia, leucopènia, cefalea, tos, nàusees, fatiga, diarrea, vòmits, restrenyiment, alopecia i erupció
EA grau\geq3 més freqüents	diarrea, neutropènia, leucopènia, anèmia	neutropènia, leucopènia, anèmia, fatiga i infeccions	infeccions, neutropènia, leucopènia, anèmia, proves de funció hepàtica anormals, limfopènia, hipofosfatèmia i vòmits
Infeccions	43,6%	54,7%	50,3%
Neutropènia	45,1%	80,6%	73,7%
Neutropènia grau\geq3	28,2%	65,4%	58,6%
Neutropènia febril	0,9%	2%	1,4%
Anèmia	30,1%	27,6%	16,6-20%
Diarrea	84,6%	24,5%	29-38%
Nàusees	43,5%	34,2%	45-53%
Vòmits	27,7%	17,1%	26-33%
Fatiga	40,5%	39,2%	31-41%
Pèrdua de gana	26,4%	15,8%	16-20%
Alopecia	20,7%	25,9%	19%
Increment ALT/AST grau\geq3	6,1%- 4,2%	1,8-2%	4-6,7%

ND: no disponible

Taula 11. Esdeveniments adversos més freqüents (assaigs clínics)

Estudi	Nº cicles	EA de qualsevol grau(%)	EA grau≥3 (%)	EA greus (%)	Discontinuació per EA (%)	Interrupció de dosi per EA (%)	Ajustament de dosi per EA (%)	Morts (%) qualsevol causa ≤30 dies post finalitzar tractament
MONARCH-2	Durada 13 mesos Mediana 15 cicles	98.6 vs 89.2%	62.6 vs 23.8%	22.4 vs 10.8%	8.6 vs 3.1%	51.9 vs nd 21.1% van requerir ≥ 3 omissions de dosi	42.9 %vs nd	3.2 vs 4.5%%
MONARCH-3	Durada 16 mesos Mediana 15 cicles	98.8 vs 94.4%	61.8 vs 26.1%	31.2 vs 16.8%	16.5 vs 3.1%	60% vs nd	47% vs 7%	4.6%
PALOMA-2	21.0 cicles	98.9 vs 95.5%	77.5 vs 25.2%	19.6 vs 12.6%	2.5 vs 1.8% (discontinuació del fàrmac d'estudi) 9,2 vs 5.4% (discontinuació de palbo o pbo)	74.8 vs 15.8%	36 vs 1.4%	2,3 vs 1.8%
PALOMA-3	12 cicles	98 vs 89%	70 vs 18%	9.6 vs 14%	0.6 vs 1.7 (discontinuació del fàrmac d'estudi) 3.8 vs 4.1% discontinuació de palbo)	56 vs 7.6%	37.1 vs 1.7%	1,2% vs 1.7%
MONALEESA-3: A2301	20 cicles vs 14.1	99.1 vs 97.6%	86.2 vs 37.3%	25.4 vs 15.5%	16.8 vs 3.9%	75.1 vs 17.3%	47.9 vs 3 %	2.1 vs 0.9%
MONALEESA-2: F2301	17 mesos vs 16 mesos	99.2 vs 95.9%	Gr 3: 64.0 vs 25.3 Gr 4: 14.3 vs 4.1	28.6 vs 16.6%	17.2 vs 6.2%	68.5 vs 4.1%	33.1% vs nd	2.7 vs 3.3%
MONALEESA-7: E2301	15,2 cicles vs 12.8	97.6 vs 92.7%	77.0 vs 31.2%	16.9 vs 13.4%	6.5 vs 3.2 %	72.6 vs 19%	33.5 vs 4.5%	0.4 vs 2%

6.1.1 Altres esdeveniments adversos d'interès

Neutropènia:

Palbociclib: en total, es va notificar neutropènia de qualsevol grau en 703 pacients (80,6%) que van rebre palbociclib independentment de la combinació (estudis PALOMA-1, PALOMA-2 I PALOMA-3), essent la neutropènia de grau 3 en 482 pacients (55,3%) i de grau 4 en 88 pacients (10,1%). La mediana de temps fins al primer episodi de neutropènia de qualsevol grau va ser de 15 dies (13-317 dies) i la mediana de la durada de la neutropènia de grau ≥ 3 va ser de 7 dies en els 3 estudis clínics aleatoritzats. S'ha notificat neutropènia febril en el 0,9% dels pacients que van rebre palbociclib en combinació amb fulvestrant i en el 2,1% dels pacients que van rebre palbociclib en combinació amb letrozol. En tot el programa clínic global de palbociclib s'ha notificat neutropènia febril en aproximadament el 2% dels pacients que van rebre el fàrmac.

Donada la relativament baixa proporció d'interrupcions permanents, es pot suposar que la neutropènia es pot controlar amb mesures com la reducció de la dosi i interrupcions de dosi.

Ribociclib: La neutropènia va ser la reacció adversa notificada de forma més freqüent (73,7%) i es va notificar una disminució en el recompte de neutròfils de grau 3 o 4 en un 58,6% dels pacients que van rebre ribociclib més qualsevol combinació en els assajos de fase III.

Entre els pacients que van presentar neutropènia de grau 2, 3 o 4, la mitjana de temps fins a l'aparició va ser de 16 dies, per a aquells pacients que van presentar un esdeveniment. La mitjana de temps fins a la resolució del grau ≥ 3 (fins a la normalització o a grau <3) va ser de 12 dies en els braços de ribociclib més qualsevol combinació, després de la interrupció i / o reducció i / o suspensió del tractament. Es va notificar neutropènia febril en al voltant de l'1,4% dels pacients exposats a ribociclib en els assajos de fase III. La suspensió del tractament a causa de neutropènia va ser baixa (0,8%)

Abemaciclib: la neutropènia sembla ser menys freqüent per abemaciclib en comparació amb palbociclib i ribociclib. Tanmateix, globalment el 45,1% de les pacients a les quals se'ls va administrar abemaciclib van experimentar neutropènia com a efecte advers, dels quals el 2,5% va ser en grau 4 i el 0,9% va experimentar neutropènia febril (0,1% de grau 4).

Les incidències per als pacients tractats amb abemaciclib als estudis MONARCH-3, MONARCH-2 i MONARCH-1 són del 43,7% (22% de grau 3, 1,8% de grau 4), 46,0% (23,6% de grau 3, 2,9% de grau 4) i 37,1% (18,9% de grau 3, 5,3 % Grau 4), respectivament. Pel que fa a les anomalies del laboratori, es va reduir el recompte de neutròfils en un 80,5% (20,1% de grau 3; 2,9% de grau 4), 87,1 (28,6% de grau 3; 3,5% de grau 4) i 87,7% (22,3% de grau 3; 4,6% de grau 4) al MONARCH-3, MONARCH -2 i MONARCH-1, respectivament. També es van notificar pocs esdeveniments de neutropènia febril (0,3%, 1,4% i un cas, respectivament, Monarch-3, 2 i 1).

Toxicitat hepatobiliar:

Es van notificar freqüentment elevacions d'ALT i AST en pacients que van rebre abemaciclib en combinació amb un inhibidor d'aromatasa o fulvestrant (15,1% i 14,2%, respectivament). En el cas de palbociclib, l'elevació de transaminases, de qualsevol grau, es va constatar en el 8-8,5% de les pacients tractades dins dels assaigs clínics, i va ser de grau 3-4 al 1,8-2% de les pacients.

Per ribociclib, en els assaigs clínics de fase III, es van observar esdeveniments de toxicitat hepatobiliar en una proporció de pacients més gran en els braços de ribociclib més qualsevol combinació que en els braços de placebo més qualsevol combinació (23,2% enfront de 16,5%, respectivament), amb més efectes adversos de grau 3/4 notificats en els pacients tractats amb Ribociclib més qualsevol combinació (11,4% enfront de 5,4%, respectivament). Es van observar augments de les transaminases. Es van notificar augments de grau 3 o 4 d'ALT (9,7% enfront de 1,5%) i d'AST (6,7% enfront de 2,1%) en els braços de ribociclib i placebo respectivament.

Es van notificar interrupcions i / o ajustos de la dosi deguts a esdeveniments de toxicitat hepatobiliar en un 10,4% dels pacients tractats amb ribociclib més qualsevol combinació, principalment deguts a l'augment d'ALT (6,9%) i / o augment de AST (6,1%). Es van observar interrupcions del tractament amb ribociclib més qualsevol combinació degudes a proves de la funció hepàtica anormals o hepatotoxicitat en un 2,3% i 0,4% dels pacients respectivament.

En els assaigs clínics de fase III, el 83,2% (89/107) dels esdeveniments d'augment d'ALT o AST de grau 3 o 4 van aparèixer durant els primers 6 mesos de tractament.

Al MONALEESA-3, d'acord a la revisió de dades clíniques i de laboratori, set pacients van complir els criteris bioquímics de la Llei de Hy i d'aquests, es va confirmar dos pacients. Ambdós pacients van suspendre definitivament el ribociclib i les seves proves de funció hepàtica van tornar als valors de referència. Tots dos pacients van rebre ribociclib en combinació amb fulvestrant.

Al MONALEESA-2, es van produir 4 casos que complien la llei de Hy d'hepatotoxicitat, cap dels quals va produir la mort o insuficiència hepàtica permanent, i que al pla de gestió de riscos, s'han inclòs com a riscos importants identificats la toxicitat hepatobiliar i l'allargament del QT.(9)

Vòmits i disminució de la gana.

La diarrea és l'efecte advers més freqüent amb l'administració de abemaciclib, notificada en el 84,6% dels casos, encara que la majoria d'ells van ser lleus (graus 1 i 2). El 72,9% dels pacients van experimentar diarrea en grau 1 o 2 i 11,7% de grau 3.

Al MONARCH-3, es van registrar 82,3% (9,5% de grau 3 [cap de grau 4]), 86,4 (13,4% de grau 3 [cap de grau 4]) i 90,2% (19,7% de grau 3 cap de grau 4) dels pacients tractats amb abemaciclib en els respectius estudis. Al MONARCH-3 i MONARCH-2, respectivament, el 13,8% i el 18,8% van requerir reduccions de dosis degut a la diarrea mentre que al MONARCH 1 era del 21%. Es van requerir omissions de dosi en un 15,3% i 18,8% al MONARCH-3 i MONARCH-2, respectivament.

La incidència de la diarrea és més alta durant el primer mes de tractament i es va reduint conforme transcorre el temps. La mediana de temps des de que es comença el tractament fins a l'inici del primer episodi de diarrea és d'entre 6 i 8 dies i la mediana de durada de 9 a 12 dies (grau 2) i de 6 a 8 dies (grau 3). La majoria dels casos de diarrea es van controlar de forma efectiva amb medicació antidiarreica i / o reduccions de dosis.

Hi ha algunes diferències pel que fa als electròlits entre els pacients tractats amb abemaciclib i els pacients en el braç de control. Donada la gran incidència de diarrea i vòmits associats amb el tractament amb abemaciclib que pot conduir a la deshidratació, sembla que la major presència d'hiponatrèmia i hipopotassèmia tenien associació temporal amb la diarrea, els vòmits i la deshidratació.

Allargament de l'interval QT

En els assaigs clínics de fase III el 8,4% dels pacients en els braços de ribociclib més IA o fulvestrant i el 3,2% en els braços de placebo més IA o fulvestrant van presentar almenys un esdeveniment de prolongació de l'interval QT (incloent QT perllongat de l'ECG i síncope). Es van notificar interrupcions / ajustaments de dosi en un 2,3% dels pacients tractats amb ribociclib més IA o fulvestrant degut al QT prolongat de l'electrocardiograma i síncope.

En l'assaig E2301 (MONALEESA-7) es va observar un augment de l'interval QTcF de > 60 msec respecte al valor inicial en 14/87 pacients (16,1%) que van rebre ribociclib més tamoxifè i en 18/245 pacients (7,3%) que van rebre ribociclib més un inhibidor de l'aromatasa no esteroïdal. No es recomana l'ús de ribociclib en combinació amb tamoxifè.

S'ha d'evitar l'ús de ribociclib amb medicaments que es coneix que perllonguen l'interval QTc i / o amb inhibidors potents de CYP3A4, ja que això pot suposar una prolongació de l'interval QTcF clínicament significativa. Abemaciclib i palbociclib no s'associen a l'allargament de l'interval QT.

Tromboembolisme venós

Es van notificar casos de tromboembolisme venós en el 5,3% dels pacients tractats amb abemaciclib amb fulvestrant o inhibidors de l'aromatasa, en comparació al 0,8% dels pacients tractats amb placebo amb fulvestrant o IA.

Les dades d'una anàlisi combinada dels estudis amb palbociclib en referència a la toxicitat acumulada després d'un temps perllongat d'administració (fins a 3 anys) semblen indicar que no hi ha un increment temporal dels efectes adversos i descartant per tant el risc de toxicitat acumulativa o toxicitat tardana. Aproximadament el 10% de les pacients va rebre G-CSF en els estudis. (31)

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar les fitxes tècniques (8)(10)(9) per a obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

Taula 12. Contraindicacions, precaucions i interaccions

	Abemaciclib	Palbociclib	Ribociclib
Contraindicacions	Hipersensibilitat al principi actiu o a qualsevol dels excipients.	Hipersensibilitat al principi actiu o a qualsevol dels excipients. L'ús de preparats que continguin Hipèric o Herba de Sant Joan.	Hipersensibilitat al principi actiu o a cacauets, soja o a algun dels excipients.
Precaucions	<p><u>Malaltia visceral crítica</u>¹: no s'ha estudiat l'eficàcia i seguretat en pacients amb malaltia visceral crítica</p> <p><u>Neutropènia</u>: en funció de la gravetat es pot haver d'interrompre, reduir la dosi o suspendre el tractament.</p> <p><u>Infeccions</u>: S'ha de monitorar estretament la presència de signes i símptomes d'infecció en els pacients.</p>		
	<p><u>Diarrea</u></p> <p>La reacció adversa més freqüent és la diarrea. Els pacients han de començar el tractament amb un agent antidiarreic com loperamida al primer signe de femtes toves, augmentar els fluids orals i notificar als seus professionals sanitaris. Per als graus 1 i 2, no es requereixen reduccions de dosis i es controlen amb agents antidiarreics i, en el seu cas, amb suspensió del tractament fins a la seva remissió. Per als graus 3 i 4, després de la remissió de la mateixa es reiniciarà el tractament amb la dosi immediatament inferior</p> <p><u>Toxicitat hepatobiliar</u>: En funció de la gravetat de l'elevació de les transaminases es pot haver d'interrompre, reduir la dosi o suspendre el tractament.</p> <p>En iniciar el tractament amb abemaciclib s'ha de monitorar AST/ALT cada dues setmanes durant els primers dos mesos, mensualment durant els següents dos mesos i segons estigui clínicament indicat posteriorment.</p>		<p><u>Toxicitat hepatobiliar</u>: s'han de fer proves de funció hepàtica abans d'iniciar el tractament. Durant el tractament s'ha de controlar la funció hepàtica. No s'han establert recomanacions per als pacients que presenten elevacions d'AST/ALT de grau ≥ 3 a l'inici del tractament.</p> <p><u>Allargament de l'interval QT</u>:</p> <p>S'ha d'avaluar l'ECG abans d'iniciar el tractament. Només s'ha d'iniciar si els valors de QTcF < 450 msec. S'ha de repetir l'ECG el dia 14 del primer cicle i a l'inici del segon, posteriorment segons estigui clínicament indicat. Cal fer un control adequat dels electròlits sèrics. Cal evitar l'ús de ribociclib</p>

¹ *Malaltia visceral crítica o crisi visceral*: disfunció orgànica greu segons l'avaluació de signes i símptomes, els estudis de laboratori i la ràpida progressió de la malaltia. Una crisi visceral no és només la presència de metàstasis visceral, sinó que implica un important compromís visceral que porta a una indicació clínica de la teràpia més ràpidament eficaç, tenint en compte sobretot que no serà possible una altra opció terapèutica en cas de progressió.

	Abemaciclib	Palbociclib	Ribociclib
	<p><u>Tromboembolisme venós</u></p> <p>S'ha de monitoritzar estretament la presència de signes i símptomes de tromboembolisme venós profund i embolisme pulmonar en els pacients.</p>		<p>en pacients que tinguin un risc significatiu d'allargament de l'interval QT (per comorbiditats, alteracions electrolítiques o fàrmacs concomitants)</p>
Metabolisme	Els tres fàrmacs es metabolitzen pel CYP3A4. Els medicaments que poden influir sobre l'activitat enzimàtica de CYP3A4 poden alterar la farmacocinètica del fàrmac.		
Interaccions	<p>Els inhibidors potents del CYP3A4 poden donar lloc a un augment de la toxicitat. S'ha d'evitar l'ús concomitant amb inhibidors potents de CYP3A4. S'ha de considerar un medicament concomitant alternatiu i, si no es pot evitar l'administració conjunta, s'ha de reduir la dosi del iCDK. Cal fer un control estret dels EA relacionats.</p> <p>Si s'interromp l'administració de l'inhibidor potent, s'ha d'augmentar la dosi del fàrmac (després 3-5 semivides l'inhibidor del CYP3A) fins a la dosi utilitzada abans de començar l'administració de l'inhibidor potent del CYP3A.</p> <p>S'ha d'evitar l'ús concomitant amb inductors potents del CYP3A, atès que pot donar lloc a una disminució de l'eficàcia dels iCDK.</p>		
	<p>-Reducció de dosi per administració conjunta amb inhibidor CYP3A4 a 100 mg/12h.</p> <p>-En pacients amb reducció de dosi prèvia, es pot reduir dosi a 100 mg/24 - > 50 mg/12h i fins a 50 mg/24h</p>	<p>-Reducció de dosi per administració conjunta amb inhibidor potent CYP3A: 75 mg al dia.</p> <p>No es requereix un ajust de dosi amb els inhibidors febles o moderats del CYP3A.</p> <p>-No es requereix un ajust de dosi amb els inductors moderats del CYP3A.</p> <p>-Pot ser que s'hagi de reduir la dosi dels substrats del CYP3A amb un índex terapèutic estret quan s'administrin de manera concomitant amb palbociclib, donat que palbociclib en pot augmentar la seva exposició.</p>	<p>-Ribociclib també pot inhibir l'activitat dels transportadors de fàrmacs P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 i BSEP. -Pot augmentar les concentracions plasmàtiques de fàrmacs són substrats d'aquests enzims o transportadors.</p> <p>-Reducció de dosi per administració conjunta amb inhibidor CYP3A4 en 200 mg respecte la dosi que estigui portant el pacient.</p> <p>-No s'ha estudiat l'efecte dels inductors moderats del CYP3A4.</p> <p>-S'ha d'evitar l'administració de ribociclib amb fàrmacs amb un potencial conegut d'allargar l'interval QT.</p>

6.3 Pla de gestió de riscos

A continuació s'inclouen els riscos importants considerats rellevants (identificats) i (potencials) i aquells pels que es considera que falta informació o que les dades són limitades contemplats al pla de gestió de riscos dels respectius fàrmacs.

Taula 13. Pla de gestió de riscos

	Abemaciclib	Palbociclib	Ribociclib
Riscos importants identificats	Esdeveniments tromboembòlics venosos	Mielosupressió (neutropènia, anèmia, trombocitopènia)	Mielosupressió, toxicitat hepatobiliar, prolongació de l'interval QT, toxicitat per a la reproducció, ús a llarg termini
Riscos potencials importants	Infecció greu secundària a la neutropènia, lesions hepàtiques, toxicitat reproductiva i del desenvolupament	Prolongació QT, malaltia pulmonar intersticial/pneumonitis, hiperglucèmia, toxicitat reproductiva i del desenvolupament	Riscos potencials importants, toxicitat renal
Informació pendent	Exposició i seguretat en pacients amb insuficiència renal greu	Pacients homes, insuficiència hepàtica, insuficiència renal, ús perllongat	Seguretat en pacients japonesos, seguretat en pacients homes amb càncer de mama, ús a llarg termini

7. Validesa interna i aplicabilitat

El disseny global dels estudis d'abemaciclib, palbociclib i ribociclib, de fase III, aleatoritzats i amb control actiu es considera adequat.

Malgrat el disseny doble cec dels estudis pivot, el perfil d'efectes adversos dels fàrmacs podia haver dificultat mantenir cec el braç de tractament assignat. Tanmateix, es va dur a terme la revisió de les dades per part d'un comitè independent cec.

Les poblacions incloses als assaigs es consideren representatives de la població en les indicacions avaluades. En tots els estudis les pacients incloses presentaven ECOG 0-1, a excepció del Paloma-2 en el que es permetia pacients amb ECOG 0-2.

Respecte la primera línia de tractament hormonal en pacients pre-o perimenopàusiques, només ribociclib disposa d'un estudi específic en aquest escenari (MONALEESA-7). En el cas d'abemaciclib i palbociclib com a primera línia de tractament hormonal en dones pre-o perimenopàusiques el benefici s'ha extrapolat dels resultats obtinguts com a segona línia de tractament hormonal, fet que es considera acceptable per part de l'EMA.

Els comparadors triats eren apropiats. Tanmateix, no es disposa d'estudis comparatius entre els respectius inhibidors de ciclins amb indicació aprovada per al càncer de mama. Al MONALEESA-7 es va comparar ribociclib en combinació amb un IA o amb tamoxifè com a tractament hormonal inicial la indicació. Tanmateix, la indicació finalment aprovada és només en combinació amb IA.

Respecte la quimioteràpia prèvia per a la malaltia metastàtica en pacients candidates a primera línia de tractament hormonal també l'estudi MONALEESA-7 és l'únic que permetia la inclusió de pacients que havien rebut una línia de quimioteràpia prèvia en context metastàtic abans del tractament hormonal.

Respecte la variable d'estudi, en el càncer de mama avançat, prolongar la supervivència i alleujar els símptomes de la malaltia són objectius rellevants de la teràpia, no s'espera la curació. Malgrat l'SG és la variable òptima, l'SLP es considera adequada en tant que els beneficis atribuïbles al guany en SLP inclouen el deteriorament simptomàtic retardat, posposar la quimioteràpia i allargar la vida. Atès que hi ha pacients que experimenten una ràpida progressió de la malaltia després de la retirada del medicaments, en absència de dades d'SG madures, l'SLP2, TFST i TSST es consideren dades de suport rellevants.

Abemaciclib, palbociclib i ribociclib en combinació amb HT han demostrat diferències en SLP favorables envers l'HT sola. Tanmateix, malgrat no s'han comparat directament, crida l'atenció en especial en els estudis en pacients prèviament tractades amb HT, què, malgrat els HR són semblants (HR=0.5), els resultats de les medianes d'SLP assolits en els braços experimentals i control són considerablement diferents entre els estudis: 16.4 mesos per abemaciclib, 11,2 mesos per palbociclib, i 20.5 mesos per ribociclib; i pel braç control amb HT: 9.3 mesos, 4.6 mesos i 12.8 mesos pels estudis MONARCH-2, PALOMA-3 i MONALEESA-3 respectivament. Recentment s'ha publicat les dades d'SG als 42 mesos de l'estudi MONALEESA-7 amb diferències estadísticament significatives favorables al braç de ribociclib, amb una mediana no assolida envers 40.9 mesos pel braç control (HR=0.71 (0.54-0.95), p=0.0097).

Els resultats d'eficàcia són favorables a abemaciclib, palbociclib o ribociclib combinats amb IA o fulvestrant respecte placebo, i és independent de l'edat, l'ECOG, l'estat menopàusic (assumint tractament amb agonistes de LHRH), la presència o no de malaltia visceral, l'administració prèvia de quimioteràpia, l'administració prèvia d'hormonoteràpia adjuvant o l'interval lliure de malaltia des de l'adjuvència. La superioritat s'estableix en tots els objectius d'eficàcia primaris, amb perfil de tolerància adequat per a les pacients.

D'acord amb les actuals directrius de tractament internacionals, el tractament endocrí no es recomana en pacients amb malaltia visceral crítica, ràpidament progressiva o simptomàtica, degut a una menor esperança de resposta ràpida del tumor o d'una reducció del tumor rellevant en comparació amb la quimioteràpia. Aquesta població de pacients va ser exclosa dels estudis pivot. No obstant, si que es van incloure pacients amb malaltia visceral. En aquest subgrup, l'addició dels iCDK4/6 també va millorar l'eficàcia clínica del tractament hormonal.

En els respectius estudis pivot, el braç experimental amb iCDK4/6 es va associar a un major percentatge d'EA, d'EA greus, d'EA de grau 3-4 i d'interrupcions de tractament. Més d'un terç de

les pacients van requerir reduccions de dosi. El perfil de seguretat dels tres fàrmacs és similar, i en destaquen les alteracions hematològiques, alteracions gastrointestinals, alopecïa i alteració d'enzims hepàtics. La neutropènia és l'EA més freqüent de palbociclib i ribociclib, la diarrea d'abemaciclib i la toxicitat hepatobiliar i l'allargament de l'interval QT són EA d'especial interès amb ribociclib.

Respecte la qualitat de vida en general no s'observen diferències rellevants en la qualitat de vida global dels pacients tractats amb els iCDK4/6 respecte placebo en els estudis pivot, a excepció de palbociclib en combinació amb fulvestrant.

Tanmateix es considera que l'ús dels iCDK4/6 permet allargar el temps fins a l'inici de la QT fet que de manera indirecta contribueix a millorar la qualitat de vida de les pacients.

L'addició de palbociclib a fulvestrant si que va donar lloc a una millora dels símptomes, amb un retard significatiu en el temps fins el deteriorament dels símptomes de dolor en comparació amb el tractament amb placebo amb fulvestrant (8,0 mesos enfront de 2,8 mesos; HR 0,64 [IC95% 0,49-0,85]; $p < 0,001$). (20)(32) Les puntuacions globals de qualitat de vida van afavorir significativament el grup palbociclib més fulvestrant [66,1, IC95% 64,5-67,7 enfront de 63,0, IC95% 60,6-65,3; $P = 0,0313$]. No obstant a l'EPAR es posa en dubte la plausibilitat d'aquests resultats, tenint en compte que la toxicitat de palbociclib en la medulla òssia permetia desemmascarar el tractament i per tant influenciar en els resultats les esperances dels pacients en relació amb el benefici del tractament experimental. No es van acceptar per tant els resultats relatius a l'estat global de salut en la qualitat de vida.

Actualment, no es disposa de biomarcadors vàlids(21) que permetin identificar quines pacients es poden beneficiar més de la combinació d'HT i un iCDK, quines necessiten ser tractades amb quimioteràpia i quines poden ser tractades adequadament amb agents endocrins en monoteràpia. També es desconeix quina és la seqüència de tractament òptima per al pacient i quin és el tractament òptim després de la progressió a iCDK.

8. Àrea econòmica

8.1 Cost del tractament / Cost incremental

Taula 14. Cost dels inhibidors de ciclins i dels seus comparadors

Abemaciclib, palbociclib i ribociclib en combinació amb hormonoteràpia per al tractament del càncer de mama RH+ i HER2-com a tractament inicial o després de tractament hormonal previ. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. CatSalut.

	Abemaciclib+HT	Palbociclib+HT	Ribociclib+HT	Letrozol o anastrozol	Everolimus+ Exemestà	Exemestà	Tamoxifè	Fulvestrant		
Presentació	Comprimits 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg	P: càpsules 75, 100 i 125 mg A: comprimits 1 mg L: comprimits 2,5 mg F: Xeringa precarregada 250	R: comprimits 200 mg A: comprimits 1 mg L: comprimits 2,5 mg F: Xeringa precarregada 250	A: comprimits 1 mg L: comprimits 2,5 mg	EVE 10 mg comprimits EXE 25 mg comprimits	Comprimits 25 mg	Comprimits 10 i 20 mg	Xeringa precarregada 250 mg		
Preu unitari[†]	A: 59,13 €/comp	P: 158,57 €/càps	R: 65,26 €/comp	A: 2,14 €/comp. L: 3,07 €/comp.	EVE: 114.4€ EXE=3.2€	3,22 €/comp.	0,17 €/comp. 20mg 0,08 €/comp. 10mg	297,55 €/xer.		
	A: 2,14 €/comp. L: 3,07 €/comp. F: 460,63 €/xer						EXE: 25 mg/dia EVE: 10 mg/24h			
Posologia	A: 150 mg/12h	P: 125 mg/dia x 21 dies cicle 28 dies	R: 600 mg/d x 21 dies cicle 28 dies	A: 1 mg/dia L: 2,5 mg/dia		25 mg/dia	20-40 mg/dia	500 mg/14 dies x 3 dosis i continuar amb 500 mg/28 dies		
	IA: letrozol 2,5 mg/dia o anastrozol 1 mg/dia o F: 500 mg/14 dies x 3 dosis i continuar amb 500 mg/28 dies						Everolimus 10 mg comprimits Exemestà 25 mg comprimits			
Cost cicle/mes (28 dies)	A: 3.311 €	P: 3.330 €	R: 4.111 €	A: 60 € L: 86 €	3.054€	90 €	4,48 – 9,52 €	1er mes: 1190 € Següents: 595 €		
	A: 60 € ó L: 86 € ó F: 1er mes: 1190 € i Següents: 595 €									-
	Total= 3.371 € (amb A) 3.397 € (amb L)	Total= 3.390 € (amb A) 3.416 € (amb L)	Total: 4.171 € (amb A) 4.197 € (amb L)							-
	4.501 (1r cicle) - 3.906 (amb F)	4.520 € (1r cicle) - 3.925 € (amb F)	5.301 € (1r cicle) - 4.706 € (amb F)							
Cost anual tractament amb IA (13 cicles)	43.829 (amb A) 44.167 (amb L)	44.070 € (amb A) 44.408 € (amb L)	54.224 € (amb A) 54.562 € (amb L)	A: 781 € L: 1118 €	39.702€	1172 €	58 – 124 €	8331€		
Cost anual tractament amb F (13 cicles)	51.379 (amb F)	51.620 € (amb F)	61.774 € (amb F)							
Cost incremental anual[‡]	+ 43.048 €	+ 43.289 €	+ 53.443 €	Referència 1a línia	31.371€	+52 €	-994 € - -1060 €	Referència 2a línia		

P: palbociclib, R: ribociclib, F: fulvestrant, A: anastrozol, L: letrozol, EVE: everolimus; EXE: exemestà; NE: no estimat
[†] Càlculs realitzats per un pacient de superfície corporal 1,6 kg/m² o pes corporal de 60 kg. Preu en € (Preu PVL notificat+IVA-RD), consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), novembre 2019. Per als tractaments hormonals (letrozol, anastrozol, exemestà, tamoxifè i fulvestrant) s'ha considerat el PVP+IVA.
[‡] Es calcula tractament anual per homogeneïtzar el càlcul, amb la dosi establerta per fitxa tècnica (sense considerar reduccions de dosi). Es consideren 13 cicles de 28 dies cadascun.

8.2 Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Taula 15. Estimació de la població diana⁽³³⁾⁽³⁴⁾

Estimació de la població diana en tractaments de durada limitada		
Escenari: Pacients postmenopàusiques amb CM avançat RH+ i HER2 negatiu.		
Àmbit i horitzó temporal: Catalunya/SISCAT. Horitzó temporal 1 any.		
Estimació: Dades epidemiològiques segons Gencat		
0. Població de referència (habitants)		7.477.131
A. Població amb CM.		4534 casos nous
B. Població amb CM avançat ^c	5% 20-25%	Al diagnòstic: 227 Després del diagnòstic: 861-1076 Total: 1088-1303 pacients
C. Població amb CM avançat RH+ i HER2 negatiu. Dades estimades		495-639 pacients
c.1 Candidates a iCDK com a 1a línia HT		
D. Pacients prevalents de línies prèvies (segons supervivència pacients diagnosticades als 5 anys previs)		424-547 + prevalents
Candidates a iCDK com a 2 o + línia		
Observacions:		
Idescat. Institut d'estadística de Catalunya ⁽³⁵⁾ ; Las cifras del càncer en España ⁽³³⁾		

La població diana anual de candidats al tractament amb abemaciclib, ribociclib i palbociclib, en pacients amb càncer de mama metastàtic RH+/HER2+, com a tractament hormonal inicial, s'estima que és de 495-639 pacients en l'àmbit del SISCAT.

La població diana anual de candidats al tractament amb abemaciclib, ribociclib i palbociclib, en pacients amb càncer de mama metastàtic RH+/HER2+, després de tractament hormonal previ, s'estima que és de 424-547 pacients en l'àmbit del SISCAT

Cal tenir en compte que existeixen tres possibles combinacions d'inhibidor CDK4/6 (abemaciclib, ribociclib o palbociclib) + IA aprovades en aquest context, i per tant, el nombre de pacients candidats es repartirà entre els tres tractaments disponibles. I també cal considerar que els pacients que no utilitzin un fàrmac inhibidor de CDK4/6 en primera línia, podrien ser candidats a rebre'l en segona (abemaciclib, ribociclib o palbociclib +fulvestrant).

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Guies ESMO 2018: 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)(3).

Càncer de mama RE POSITIU/HER-2 NEGATIU (LUMINAL):

El tractament hormonal preferent de primera línia en pacients postmenopàusiques depèn del tipus i durada de la hormonoteràpia adjuvant i del interval lliure de progressió des de la finalització de l'adjuvència. Pot ser un IA, tamoxifè o fulvestrant.

L'addició d'un iCDK als IA en pacients naïve o prèviament exposats a HT, excepte en pacients en progressió abans de 12 mesos del tractament adjuvant previ, és una de les opcions preferents (nivell d'evidència 1A)

També consideren com opció preferent amb el mateix nivell d'evidència (1A) l'ús d'un iCDK amb fulvestrant en pacients prèviament tractats amb HT.

Inclouen el comentari relatiu a l'absència de biomarcadors predictius de resposta, la impossibilitat de seleccionar les pacients que més es poden beneficiar de la combinació envers la monoteràpia o la QT, i els dubtes sobre la seqüència òptima de tractament

Escala benefici clínic de la ESMO(36):

Segons l'escala de magnitud del benefici clínic de la Societat Europea d'Oncologia Mèdica (ESMO-MCBS), amb les dades disponibles (encara no hi ha dades madures d'SG), com a primera línia els iCDK obtenen una puntuació de 3 (en una escala de 1-4, essent 4 el major benefici clínic), pel seu benefici en SLP (aproximadament 10 mesos), en absència de dades d'SG i com a segona línia de 4 (considerant la millora en SLP i la millora en qualitat de vida en retardar l'inici de la QT).

Hi ha algunes diferències en el perfil de seguretat entre els tres inhibidors de CDK, amb menys neutropènia i més diarrea associada a abemaciclib, menys hepatotoxicitat amb palbociclib i potencial de prolongació de l'interval QT amb ribociclib. L'abemaciclib ha mostrat una important activitat en monoteràpia així com la capacitat de creuar la barrera hematoencefàlica.

Guies SEOM: SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer

(2018) (37)

Primera línia

- Els IA de tercera generació Anastrozol, letrozol (no esteroideus) i exemestà (esteroideu) són superiors al tamoxifè. No hi ha diferències d'eficàcia entre els tres IA (nivell de consens elevat; Grau A).
- Fulvestrant 500 mg té una millor SLP que l'anastrozol (18 vs 13 mesos), sense diferències en SG en pacients sense exposició prèvia a HT, especialment en aquells amb malaltia no visceral
- La combinació d'un IA o fulvestrant més CDK4 / 6 ha demostrat que l'inhibidor augmenta l'SLP al voltant de 10 mesos en comparació amb HT sola, encara que amb més toxicitat; l'efecte és consistent en tots els assaigs i en tots subgrups clínics.

- Les tres opcions (IA, fulvestrant 500 mg i IA/ fulvestrant+ Inhibidor de CDK4 / 6) són vàlides per a la primera línia. El tamoxifè també és una opció si no es poden utilitzar els altres.
- La combinació d'HT més iCDK4 / 6 és d'ús preferent un si no hi ha altres contraindicacions presents. (nivell de consens elevat; Grau A de recomanació).
- Per a pacients que han rebut quimioteràpia com a primera línia de tractament, el manteniment amb HT és una opció raonable, encara que no s'ha avaluat en assaigs clínics. Existeix menys evidència per a la combinació d'HT amb iCDK4 / 6 en aquesta situació; així, la nostra recomanació és considerar l'ús d'HT sola, tenint en compte de les variables de toxicitat i qualitat de vida (nivell de consens baix; Grau B de recomanació).

Segona línia:

- La segona línia dependrà del fàrmac que s'hagi utilitzat com a primera línia.
- Els IA són millor que la progestina i similars a la dosi de 250 mg de fulvestrant. En segona línia, 500 mg de fulvestrant són millors que 250 mg.
- Per als pacients tractats amb IA prèviament, fulvestrant 500 seria l'opció òptima. També es pot considerar un IA alternatiu. El canvi entre IA esteroïdals i no esteroïdals produeix beneficis clínics addicionals modestos, el que suggereix una resistència no creuada parcial entre les dues classes d'inhibidor. No obstant, en aquestes circumstàncies, les taxes de resposta a la segona IA han estat generalment baixes.
- La combinació d'inhibidors de CDK4 / 6 + fulvestrant ha demostrat ser millor que fulvestrant sol en pacients sense exposició prèvia a inhibidors de CDK4 / 6 després de la progressió a IA, amb augment de l'SLP (nivell de consens elevat; Grau A de recomanació).
- No hi ha dades per definir el millor tractament després de la progressió a un inhibidor de CDK4 / 6 en primera línia.

ASCO guidelines 2016: Endocrine Therapy for Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline(1)

El document és previ a l'aparició de ribociclib i abemaciclib.

Primera línia:

- Es pot oferir la combinació de IA no esteroide i palbociclib a les dones postmenopàusiques amb RH + i prèviament no tractades donat que la combinació va suposar una millora en SLP però no en SG en comparació amb letrozol sol.

Segona línia:

- Fulvestrant i palbociclib es pot oferir a les pacients que progressin durant el tractament previ amb inhibidors de l'aromatasa amb o sense una línia de quimioteràpia prèvia, ja que va millorar la SLP en comparació amb fulvestrant sol. El tractament es limita a pacients sense exposició prèvia a inhibidors de cinasa dependent de ciclina 4/6

Guies NCCN–Breast cancer (versió 4.2018 de febrer 2019)(4) :

Indiquen per les pacients amb c. mama RE+ i/o RP + recurrent o metastàtic HER 2-, posmenopàusiques:

- Tractament endocrí en els 12 mesos previs:
 - Premenopàusiques: ablació o supressió ovàrica + tractament amb HT com les pacients posmenopàusiques (±inhibidor CDK4/6 o mTOR)
 - Posmenopàusiques: considerar una HT diferent a la prèvia (±inhibidor CDK4/6 o mTOR)
 - Crisi visceral: considerar QT inicial

- Sense tractament endocrí en els 12 mesos previs:
 - Premenopàusiques: ablació o supressió ovàrica + tractament amb HT com les pacients posmenopàusiques (±inhibidor CDK4/6 o mTOR)
 - Posmenopàusiques: IA, moduladors selectius dels receptors d'estrògens (SERM) o IA+inhibidor CDK4/6 o fulvestrant + inhibidor CDK4/6
 - Crisi visceral: considerar QT inicial

Esquemes d'HT preferits:

- IA (letrozol, anastrozol)
- SERM (fulvestrant) (categoria 1)
- Tamoxifè o toremifè
- Exemestà
- abemaciclib, palbociclib o ribociclib +letrozol (categoria 1)
- abemaciclib, palbociclib o ribociclib + fulvestrant (categoria 1)
- exemestà+ everolimus
- fulvestrant+everolimus
- tamoxifè +everolimus

Alternatives en circumstàncies especials

- ribociclib+ tamoxifè només com a opció en pacients premenopàusiques, amb supressió o ablació ovàrica
- abemaciclib després de progressió a tractament endocrí previ i quimioteràpia prèvia en context metastàtic

Informe de posicionament terapèutic

Palbociclib (gener 2018): (38)

En el tractament de pacients amb càncer de mama metastàtic o localment avançat, l'addició de palbociclib al tractament de referència aconsegueix augments significatius en l'SLP tant en primera línia (24,8 mesos en el grup de palbociclib + letrozol enfront de 14,5 mesos en el grup de letrozol; HR: 0,58), com en pacients prèviament tractats (11,2 mesos en el grup de palbociclib + fulvestrant enfront de 4,6 mesos en el grup de fulvestrant; HR: 0,49) sense un efecte sobre la qualitat de vida. No obstant, no es disposa de dades madures d'SG. Els pacients candidats a tractament poden per tant haver progressat després de la hormonoteràpia prèvia en el context adjuvant (durant el tractament o en els 12 mesos posteriors a la seva finalització) o metastàtic.

La mielosupressió, i més concretament la neutropènia, és la principal toxicitat del fàrmac. No obstant s'ha manejat fàcilment en els estudis amb retards i / o reduccions de dosi. El tractament es manté fins progressió de la malaltia o toxicitat inacceptable. S'aconsella un monitoratge leucocitari abans de cada cicle i a les dues setmanes dels dos primers cicles, així com quan estigui clínicament indicat. Si apareix neutropènia de grau 3 o superior, s'aconsella monitoritzar una setmana després. També és aconsellable monitoritzar periòdicament la possible aparició d'altres reaccions adverses.

En primera línia, i en espera de les dades d'SG, les dades d'SLP de la combinació de la palbociclib i letrozol mostren un benefici important comparat amb les alternatives existents, amb un perfil de toxicitat acceptable. Per tant, des d'un punt de vista clínic, aquesta combinació es podria prioritzar sobre les alternatives existents.

En segona línia de malaltia metastàtica, després progressió a hormonoteràpia, amb les dades actuals i de nou a l'espera dels resultats d'SG, no és possible determinar si palbociclib amb fulvestrant és una combinació superior a everolimus amb exemestà. El perfil de toxicitat de les dues combinacions és diferent.

En dones pre o perimenopàusiques, el tractament s'ha de combinar amb un agonista LHRH. Cal tenir en compte que cronològicament aquest va ser el primer IPT dels iCDK4/6 .

Ribociclib (juliol 2018): (39)

Ribociclib afegit al tractament hormonal de referència ha demostrat eficàcia com a primera línia en el tractament de pacients postmenopàusiques amb càncer de mama metastàtic o localment avançat amb RH positius, HER2 negatius amb un increment estadísticament significatiu de 9,3 mesos de mediana d'SLP enfront de letrozol (HR = 0,568). En l'actualitat, no es disposen de dades madures de supervivència global.

Comparacions indirectes entre ribociclib i palbociclib (combinats amb letrozol), no permeten establir diferències en termes d'SLP entre els dos medicaments.

En relació al perfil de seguretat, el tractament amb ribociclib precisa d'una adequada funció medul·lar i hepàtica (GOT / GPT <3N) així com de control ECG amb QTcF <450, evitant associació amb fàrmacs o alteracions hidroelectrolítiques que perllonguen dit QT.

Per tot això, tots dos medicaments poden considerar alternatives terapèutiques vàlides per a la generalitat dels pacients

Abemaciclib (juliol 2019) (40)

D'acord amb les dades d'SLP, es pot considerar que tant abemaciclib com palbociclib i ribociclib presenten un benefici important comparat amb la hormonoteràpia sola en primera línia, sense que sigui possible estimar entre ells diferències rellevants en eficàcia. No obstant això, encara no s'ha confirmat el seu impacte sobre l'SG de forma suficient per a valorar la rellevància clínica dels resultats; les dades disponibles presenten incerteses. En espera de resultats més madurs d'SG, la combinació dels inhibidors de ciclins en associació amb la teràpia hormonal es podria prioritzar davant la hormonoteràpia sola, però el benefici clínic està pendent de ser quantificat de forma més fiable.

L'elecció entre abemaciclib, ribociclib o palbociclib haurà de tenir en compte criteris d'eficiència.

Avaluacions per altres organismes

Taula 16. Recomanacions d'altres organismes sobre abemaciclib, palbociclib i ribociclib

Organisme	País	Abemaciclib	Palbociclib	Ribociclib
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Regne Unit	<p>Febrer 2019: <u>indicació en combinació amb IA</u>. Decisió: si Autoritza el seu ús com a tractament endocrí inicial supeditat a l'acord econòmic</p> <p>Maig 2019: Decisió: abemaciclib amb fulvestrant es recomana per al seu ús dins del Cancer Drugs Fund per al tractament del CM localment avançat o metastàtic RH+ HER2- en persones que han rebut teràpia endocrina només si:</p> <p>L-'alternativa més adequada seria l'exemestà més l'everolimus</p> <p>-Es segueixen les condicions del contracte d'accés gestionat d'abemaciclib amb fulvestrant.</p> <p>(41)(42)</p>	<p>Desembre 2017: <u>indicació en combinació amb IA</u>. Decisió: si</p> <p>Palbociclib, amb IA, es recomana com a opció per tractar CM localment avançat o metastàtic RH+ HER2- com a tractament endocrí inicial. Només es recomana Palbociclib si el laboratori el proporciona amb el descompte acordat en l'esquema d'accés al pacient.</p> <p>La comissió va concloure que palbociclib l'SLP, però no ha demostrat una millora significativa en l'SG.</p> <p>L'avaluació de la indicació <u>amb fulvestrant</u> està en curs. Data prevista de publicació: desembre de 2019. (43)(44)</p>	<p>Desembre 2017: <u>indicació en combinació amb IA</u>. Decisió: si</p> <p>Es recomana en la indicació aprovada supeditat a un <i>Patient Access Scheme</i> (PAS) acordat amb la companyia responsable.</p> <p>Aquesta recomanació es basa en que ribociclib+letrozol millora l'SLP comparat amb letrozol sol, però no se sap encara si aquest benefici porta a una millora de l'SG. No obstant, amb un descompte dins un PAS ribociclib és cost-efectiu pels recursos de l'NHS.</p> <p>Indicació <u>amb fulvestrant</u> (agost de 2019); (45) (46)</p> <p>Es recomana per al seu ús a través del Cancer Drugs Fund en adults amb càncer de mama localment avançat o metastàtic RH+ HER2- , prèviament tractats amb teràpia endocrina en les que l'exemestà amb everolimus seria l'alternativa més adequada als iCDK4-6.</p>
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	<p>Maig 2019: S'accepta per al seu ús a NHSScotland per al tractament del CM localment avançat o metastàtic, RH+ HER2 en dones:</p> <ul style="list-style-type: none"> combinat amb un IA com a teràpia inicial o en dones que han rebut una teràpia endocrina prèvia. <p>S'accepta per a l'ús restringit dins de NHSScotland.</p> <ul style="list-style-type: none"> en combinació amb fulvestrant com a teràpia endocrina inicial basada o en dones que han rebut teràpia endocrina prèvia. <p>(47)(48)</p>	<p>Novembre 2017: <u>indicació en combinació amb IA o fulvestrant</u>.</p> <p>Decisió: si, restringit només com a tractament endocrí inicial amb IA. (49)</p>	<p>Març 2018: indicació en combinació amb IA. Decisió: si (50)</p>

<p>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</p>	<p>Canadà</p>	<p>Pendent. (51)</p>	<p>Desembre 2016: Decisió Si en combinació amb IA.</p> <p>El comitè recomana el finançament de palbociclib condicionat a la millora de la ràtio de cost-efectivitat fins a un nivell acceptable. Es recomana el finançament de palbociclib només de la combinació de <u>palbociclib amb letrozol</u> en pacients post-menopàusiques amb càncer de mama RE+, HER2-, prèviament no tractades per la malaltia metastàtica. Les pacients han de tenir un bon <i>performance status</i> i no ser resistent al tractament (neo) adjuvant amb inhibidors de l'aromatasa, ni tenir metàstasis actives o incontrolades al SNC.</p> <p>L'ús de palbociclib en combinació amb fulvestrant com a segona línia del tractament queda fora de l'objecte de l'avaluació per part del pERC. (52)</p>	<p>Abril 2018: indicació en combinació amb IA. Decisió: si (53)</p> <p>El comitè recomana el finançament de ribociclib condicionat a la millora de la ràtio de cost-efectivitat fins a un nivell acceptable. Les pacients han de tenir un bon <i>performance status</i> i no ser resistent al tractament (neo) adjuvant amb inhibidors de l'aromatasa, ni tenir metàstasis actives o incontrolades al SNC.</p>
--	---------------	----------------------	---	--

Annex 2. Informació sobre els comparadors

Taula 17. Característiques dels comparadors en la mateixa indicació

	Abemaciclib + HT	Palbociclib+HT	Ribociclib+HT	Letrozol o anastrozol	Exemestà	Tamoxifè	Fulvestrant
Posologia	abemaciclib 150 mg c/12h VO + IA o fulvestrant Cicle 28 dies	P: 125 mg/dia x 21 dies + IA o fulvestrant Cicle 28 dies	R: 600 mg/d x 21 dies + IA o fulvestrant Cicle 28 dies	A: 1 mg/dia L: 2,5 mg/dia	25 mg/dia	20-40 mg/dia	500 mg/28 dies, amb una dosi extra 2 setmanes després de la primera
Mecanisme d'acció	Inhibidor de ciclines			IA no esteroïdals	IA esteroïdal	Modulador del receptor d'estrogen	Antagonista del receptor d'estrogen
Via d'administració	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral	Intramuscular
Indicació en l'escenari avaluat	Tractament de dones postmenopàusiques amb CM localment avançat o metastàtic amb RH-positiu, HER2 negatiu, com a tractament hormonal inicial amb IA o amb fulvestrant en prèviament tractades.			Tractament del CM avançat amb RH-positiu en dones postmenopàusiques	Tractament del CM avançat en dones en estat postmenopàusic natural o induït, en les que la malaltia ha progressat després del tractament amb antiestrògens	Tractament del CM	Tractament de dones postmenopàusiques amb CM localment avançat o metastàtic i amb RE-positiu, no tractades prèviament amb teràpia endocrina

IA: inhibidor de l'aromatasa (letrozol o anastrozol); R: ribociclib; P: palbociclib; A: anastrozol; L: letrozol; CM: càncer de mama; RH: receptor hormonal; RE: receptor d'estrogen.

Taula 17. Eficàcia dels comparadors en la mateixa indicació(54)

Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					
				Paràmetres eficàcia	Grup experimental	Grup control	RAR	p	HR (IC 95%)
FIRST Robertson JFR <i>et al.</i> <i>JCO</i> ,2015(55)	Fase II	205	FULVE 500 mg respecte a anastrozol	Objectiu principal					
				TBC	72,5%	67,0%		NS	
				ORR	36,0%	35,5%		NS	
				TTP (mesos)	23,4	13,1	34%	P=0,01	HR 0,66
FALCON Ellis <i>et al.</i> <i>Annals of oncol.</i> 2016(56)(55)	Fase III	462	FULVE 500 mg respecte a anastrozol	SLP (mesos)	16,6 (22.3 en malaltia visceral)	13.8		p = 0.0486	HR 0.797
SWOG0226 MeTHa <i>et al.</i> <i>New Engl J Med</i> , 2012 (57)	Fase III	694	FULVE 500 mg + anastrozol respecte a anastrozol	SLP (mesos)	15	13.5		P=0.007	HR 0.80
				SG (mesos)	47.7	41			HR 0.81; P=0.05
CONFIRM Di Leo A <i>et al.</i> <i>JNCI</i> ,2013 (58)	Fase III	736	FULVE 500 mg (E) 250 mg (CR)	TTP (mesos)	6,5	5,5	20%	P=,006	
				SG(mesos)	26,4	22,3		p=0,02	HR 0,81
				TBC(mesos)	45,6%	39,6%		NS	
				SLP(mesos)	9,2	3,8		P<0,000001	0,422
				TRO	10,4	6,3%		NS	
				TBC	34%	19%		0,0004	
BOLERO-2 Baselga J <i>at al.</i> <i>New Engl J Med</i> , 2012 (59)	Fase III	724	EXE+EVE (E) respecte a EXE+ placebo	SLP(mesos)	6,9	2,8		p<0,0001	0,35
				SLP(central)(mesos)	10,6	4,1		p<0,0001	0,36
				SG(mesos)	31	26,6		NS	0,89
				TRO	12%	1,3%		p<0,0001	
Mouridsen et al J Clin Oncol 2001 (60)	Fase III	916	Letrozol respecte tamoxifè	TTP(mesos)	9.4	6.0		P <.0001	
				TTF(mesos)	9	5.7		P <.0001	
				SG(mesos)	34	30		NS	
Bonnerterre et al J Clin Oncol 2000 (61)	Fase III	668	Anastrozol vs tamoxifè	TTP	8.2	8.3			0.99
				OR (RC o RP)	32.9%	32.6%			
				RC, RP o ME>24 setm	56.2%	55.5%			

SLP: supervivència lliure de progressió (mesos); SG: supervivència global (mesos). TBC=taxa de benefici clínic; ORR=taxa de resposta global; TRO= taxa resposta objectiva; TTP= temps fins a progressió; TTF= temps fins al fracàs del tractament; RC= resposta completa, RP= resposta parcial; ME= malaltia estable; EXE= exemestà; EVE= everolimus; FULVE= fulvestrant; PALBO= palbociclib;

9. Bibliografia

1. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, 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.
2. Icopraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del càncer de mama [Internet]. 2016 [citad 7 març 2019]. Disponible a: <http://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/arxiu/ICOPraxi-Mama-Cat.pdf>
3. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Ann Oncol* [Internet]. 2018 [citad 25 març 2019];29(8):1634-57. Disponible a: <https://academic.oup.com/annonc/article-abstract/29/8/1634/5055519>
4. Gradishar WJ, Abraham J, Aft R, Allison KH, Blair SL, Burstein HJ, et al. NCCN Guidelines Version 4.2018 Breast Cancer Continue. 2019 [citad 15 març 2019]; Disponible a: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
5. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) †. [citad 25 març 2019]; Disponible a: <https://academic.oup.com/annonc/article-abstract/29/8/1634/5055519>
6. Palbociclib (Càncer de mama). CatSalut. Servei Català de la Salut [Internet]. [citad 1 febrer 2019]. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/palbociclib-cancer-mama>
7. Ribociclib (Càncer de mama). CatSalut. Servei Català de la Salut [Internet]. [citad 1 febrer 2019]. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/ribociclib-cancer-mama>
8. CHMP. Abemaciclib FT ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO [Internet]. [citad 6 febrer 2019]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_es.pdf
9. CHMP. Ribociclib actualitzat-ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO [Internet]. [citad 6 febrer 2019]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_es.pdf
10. CHMP. Palbociclib actualitzat-ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO [Internet]. [citad 6 febrer 2019]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_es.pdf
11. Abemaciclib EPAR Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report [Internet]. 2018 [citad 6 febrer 2019]. Disponible a: www.ema.europa.eu/contact
12. CHMP. Palbociclib EPAR-Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report [Internet]. 2016 [citad 13 març 2019]. Disponible a: www.ema.europa.eu/contact
13. CHMP. Ribociclib updated EPAR-Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report [Internet]. 2018 [citad 13 març 2019]. Disponible a: www.ema.europa.eu/contact

14. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 novembre 2017 [citat 7 març 2019];35(32):3638-46. Disponible a: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.75.6155>
15. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2875-84.
16. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, Cortes J, Dieras V, Patt D, et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, n patients with refractory HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(17):5218-24.
17. Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martin M, et al. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: Results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol*. 2018;29(4):888-94.
18. Turner, C; Jungsil RFA. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. 2015 [citat 7 març 2019]; Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1505270>
19. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phas. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):425-39.
20. Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, André F, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* [Internet]. juny 2016 [citat 17 gener 2018];27(6):1047-54. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27029704>
21. Cristofanilli M, DeMichele A, Giorgetti C, Turner NC, Slamon DJ, Im S-AA, et al. Predictors of prolonged benefit from palbociclib plus fulvestrant in women with endocrine-resistant hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer in PALOMA-3. *Eur J Cancer* [Internet]. novembre 2018 [citat 27 març 2019];104:21-31. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30308388>
22. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* [Internet]. gener 2015 [citat 27 març 2019];16(1):25-35. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25524798>
23. Bernardo A, Malorni L, Criscitiello C, Martignetti A, Boni L, Moretti E, et al. Palbociclib as single agent or in combination with the endocrine therapy received before disease progression for estrogen receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: TREnd trial. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1748-54.
24. Malorni L, Curigliano G, Minisini AM, Cinieri S, Tondini CA, D'Hollander K, et al. Palbociclib as single agent or in combination with the endocrine therapy received before disease progression for estrogen receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: TREnd trial. *Ann Oncol* [Internet]. 1 agost 2018 [citat 27 març 2019];29(8):1748-54. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29893790>

25. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1541-7.
26. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018;19(7):904-15. Disponible a: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30292-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4)
27. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im S-A, 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* [Internet]. 20 agost 2018 [citat 7 març 2019];36(24):2465-72. Disponible a: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.78.9909>
28. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor–Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy—MONARCH 2. *JAMA Oncol*. 2019;94305:1-9.
29. Harbeck N, Giorgetti C, DeMichele A, André F, Verma S, Loibl S, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 15 novembre 2018 [citat 20 juny 2019];379(20):1926-36. Disponible a: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1810527>
30. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 25 juliol 2019 [citat 27 agost 2019];381(4):307-16. Disponible a: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1903765>
31. Gelmon K, Gauthier E, Schnell P, Finn RS, Rugo HS, Slamon DJ, et al. Long-term Pooled Safety Analysis of Palbociclib in Combination With Endocrine Therapy for HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2018;111(July 2018):1-12.
32. Verma S, Bartlett CH, Schnell P, DeMichele AM, Loi S, Ro J, et al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *Oncologist* [Internet]. octubre 2016 [citat 26 març 2019];21(10):1165-75. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27368881>
33. Las cifras del cáncer en España 2018 [Internet]. 2018 [citat 16 gener 2019]. Disponible a: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana_2018.pdf
34. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* [Internet]. 6 desembre 2018 [citat 16 gener 2019];ijc.31937. Disponible a: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.31937>
35. Idescat. Institut d'Estadística de Catalunya. Pàgina principal [Internet]. [citat 31 octubre 2017]. Disponible a: <https://www.idescat.cat/>
36. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1 | ESMO [Internet]. [citat 15 desembre 2017]. Disponible a: <http://www.esmo.org/Policy/Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale/Articles/ESMO-Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale-version-1.1>

37. Chacón López-Muñiz JI, de la Cruz Merino L, Gavilá Gregori J, Martínez Dueñas E, Oliveira M, Seguí Palmer MA, et al. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). Clin Transl Oncol [Internet]. gener 2019 [citat 25 març 2019];21(1):31-45. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30617924>
38. Informe de Posicionamiento Terapéutico de palbociclib (Ibrance®) en càncer de mama [Internet]. [citat 15 març 2019]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-palbociclib-Ibrance-cancer-mama.pdf>
39. De D, De M, Humano U. Ribociclib INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO [Internet]. [citat 15 març 2019]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ribociclib-Kisqali-cancer-mama-ERH.pdf>
40. 2019 IA. Página 1 de 6 [Internet]. Informe posicionamiento terapéutico Abemaciclib. 2019 [citat 28 agost 2019]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-abemaciclib-Verzenios-cancer-mama.pdf>
41. Project information | Abemaciclib with fulvestrant for treating advanced hormone-receptor positive, HER2-negative breast cancer after endocrine therapy ID1339 | Guidance | NICE. [citat 26 març 2019]; Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10263>
42. Overview | Abemaciclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer | Guidance | NICE. [citat 26 març 2019]; Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta563>
43. Overview | Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer | Guidance | NICE. [citat 26 març 2019]; Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta495>
44. Project information | Palbociclib in combination with fulvestrant for treating advanced, hormone-receptor positive, HER2-negative breast cancer after endocrine therapy [ID916] | Guidance | NICE. [citat 26 març 2019]; Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10095>
45. agost 2019 Information for the public | Ribociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer | Guidance | NICE [Internet]. [citat 27 agost 2019]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta593/informationforpublic>
46. Overview | Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer | Guidance | NICE. [citat 26 març 2019]; Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta496>
47. SMC juny 2019 FULV abemaciclib (Verzenios) [Internet]. [citat 20 juny 2019]. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/abemaciclib-verzenios-fullsubmission-smc2179/>
48. SMC juny 2019 IA abemaciclib (Verzenios) [Internet]. [citat 20 juny 2019]. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/abemaciclib-verzenios-full-submission-smc2135/>

49. SMC-Palbociclib [Internet]. 2017 [citat 26 març 2019]. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3260/palbociclib-ibrance-final-nov-2017-for-website.pdf>
50. SMC ribociclib (Kisqali) [Internet]. [citat 26 març 2019]. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ribociclib-kisqali-fullsubmission-129518/>
51. CADTH Abemaciclib for advanced or metastatic Breast Cancer – Details | CADTH.ca [Internet]. [citat 26 març 2019]. Disponible a: <https://www.cadth.ca/abemaciclib-advanced-or-metastatic-breast-cancer-details>
52. CADTH Ibrance for Advanced Breast Cancer Resubmission – Details | CADTH.ca [Internet]. [citat 26 març 2019]. Disponible a: <https://www.cadth.ca/ibrance-advanced-breast-cancer-resubmission-details>
53. CADTH Kisqali for Metastatic Breast Cancer – Details | CADTH.ca [Internet]. [citat 26 març 2019]. Disponible a: <https://www.cadth.ca/kisqali-metastatic-breast-cancer-details>
54. ICOPRAXI per al tractament mèdic i amb irradiació del càncer de mama [Internet]. Disponible a: [https://iconet.iconcologia.net/Suport/GuiesProtocolsProcediments/DocumentsGeneral/Assistencial/ICOPraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del càncer de mama.pdf#search=icopraxi](https://iconet.iconcologia.net/Suport/GuiesProtocolsProcediments/DocumentsGeneral/Assistencial/ICOPraxi%20per%20al%20tractament%20m%C3%A8dic%20i%20amb%20irradiaci%C3%B3%20del%20c%C3%A0ncer%20de%20mama.pdf#search=icopraxi)
55. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, Dewar JA, Jasiówka M, Hewson N, et al. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 novembre 2015 [citat 27 març 2019];33(32):3781-7. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371134>
56. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 17 desembre 2016 [citat 27 març 2019];388(10063):2997-3005. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908454>
57. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, et al. Combination Anastrozole and Fulvestrant in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2 agost 2012 [citat 27 març 2019];367(5):435-44. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22853014>
58. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. gener 2014 [citat 27 març 2019];106(1):djt337. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24317176>
59. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 9 febrer 2012 [citat 27 març 2019];366(6):520-9. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149876>
60. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, Pérez-Carrión R, Boni C, Monnier A, et al. Superior Efficacy of Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer: Results of a Phase III Study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 15 maig 2001 [citat 27 març 2019];19(10):2596-606. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352951>

61. Bonneterre J, Thürlimann B, Robertson JFR, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. Anastrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in 668 Postmenopausal Women: Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 15 novembre 2000 [citat 27 març 2019];18(22):3748-57. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11078487>