

**Evaluación de efectividad clínica y seguridad
de alpelisib en el tratamiento del cáncer de
mama avanzado o metastásico en Colombia
(protocolo)**

Versión 1

Julio de 2020

Efectividad y seguridad de alpelisib en el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico

Autores

Metodólogos

Daniel Felipe Samacá. PS, MSc(c) Epidemiología Clínica. Investigador de Medicina Basada en la Evidencia - NeuroEconomix.

Laura Van der Werf Cuadros. MD, MSc en Política en Salud, Innovación y Gerencia. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia - NeuroEconomix.

Violeta Avendaño Morales. FT, MSc Bioestadística. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia - NeuroEconomix.

Laura Catalina Prieto Pinto. MD, especialista en Epidemiología, MSc Epidemiología Clínica. Directora de Medicina Basada en Evidencia - NeuroEconomix.

Pieralessandro Lasalvia. MD, PhD(c) en Epidemiología Clínica. Director Técnico – NeuroEconomix.

Camilo Castañeda-Cardona. MD. Neurólogo. Director de proyectos – NeuroEconomix

Diego Rosselli. MD. Neurólogo. Director general – NeuroEconomix

Expertos temáticos

José Fernando Lobatón MD, especialista en hematología y oncología.

Carlos Alberto Vargas MD, especialista en oncología clínica.

Entidad que solicita la evaluación

Esta evaluación de efectividad clínica y seguridad se realizará por solicitud de Novartis, Colombia.

Fuentes de financiación

Novartis, Colombia

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de efectividad y seguridad.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del presente reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizarán de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Efectividad y seguridad de alpelisib en el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son del grupo desarrollador integrado por los autores. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

Correspondencia

Para emitir comentarios sobre este protocolo, facilitar evidencia o información complementaria, escriba a:

NeuroEconomix. Calle 45 # 9-42 oficina 403

<http://www.neuroeconomix.com/> - dsamaca@neuroeconomix.com

1. Objetivo y alcance de la evaluación

1.1. Objetivo

Determinar la efectividad clínica y seguridad de alpelisib en el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico.

1.2. Alcance

En esta evaluación de tecnología se contrastarán los beneficios clínicos (efectividad clínica) y los riesgos (seguridad) asociados al uso de alpelisib en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico frente a su(s) comparador(es). Esta evaluación es relevante para informar la toma de decisiones en salud.

2. Pregunta de evaluación

La presente evaluación se desarrollará con base en los lineamientos establecidos en el *Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica y seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud* del IETS (1), y estará enmarcada en la siguiente pregunta de investigación:

- En mujeres posmenopáusicas y hombres con cáncer de mama avanzado o metastásico, HR+, HER2-, con mutación PIK3CA, que han progresado durante o después del tratamiento con terapia endocrina, ¿cuál es la efectividad y seguridad de alpelisib comparado, en primera línea, con inhibidores CDK 4/6 asociados a un inhibidor de la aromataasa o fulvestrant, y en segunda línea, comparado con inhibidores CDK 4/6 + fulvestrant; everolimus en combinación con exemestane, fulvestrant o tamoxifeno; terapia endocrina en monoterapia, o quimioterapia, en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta objetiva, tiempo para inicio de quimioterapia, tiempo hasta la segunda progresión, calidad de vida y eventos adversos?

Para formular la pregunta de evaluación se siguieron los siguientes pasos:

La población, comparadores y desenlaces se delimitaron a través de la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica y evaluación de tecnologías en salud, en las siguientes fuentes:

- Guidelines International Network (GIN)
- NICE | The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- New Zealand Guidelines Group (NZGG)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Ministerio de Salud y Protección Social – IETS
- GuíaSalud
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)

Además, se complementó la consulta con una búsqueda rápida de revisiones sistemáticas, revisiones narrativas y estudios primarios.

Efectividad y seguridad de alpelisib en el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico

Se revisó la batería de desenlaces en salud propuesta por el International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) y la base de datos de la iniciativa COMET (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials), para construir un listado preliminar de desenlaces.

Esta pregunta fue validada por dos especialistas en oncología y tres metodólogos expertos en evaluación y síntesis de evidencia. Así mismo, se capturaron las preferencias de los pacientes en relación con desenlaces de interés; para este grupo, los desenlaces más relevantes fueron: supervivencia global y libre de progresión, calidad de vida y eventos adversos serios.

En la Tabla 1 se presenta la pregunta de investigación desagregada en cada uno de sus componentes empleando la estructura PICOT “Población, Intervención, Comparación, Desenlaces (del inglés *outcomes*) y Tipos de estudios seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación”.

Tabla 1 Pregunta de evaluación en estructura PICOT

<p>Población</p> <p>Los pacientes que son candidatos al uso de las intervenciones bajo estudio</p>	<p>Mujeres posmenopáusicas y hombres con cáncer de mama avanzado o metastásico, receptor hormonal positivo (HR+), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-), con mutación PIK3CA, que han progresado durante o después del tratamiento con terapia endocrina.</p>
<p>Intervención</p> <p>La tecnología en salud de interés</p>	<p>Alpelisib + fulvestrant</p>
<p>Comparación</p> <p>Las alternativas disponibles para el manejo de la condición de salud, que son comparables con la tecnología de interés, o aquellas estrategias metodológicas empleadas como grupo de control</p>	<p>Primera línea</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inhibidores CDK 4/6 en combinación con un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant (palbociclib o ribociclib + letrozole o fulvestrant) <p>Segunda línea</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inhibidores CDK 4/6 en combinación con fulvestrant (palbociclib o ribociclib más fulvestrant) - Inhibidores de mTOR (everolimus) en combinación con exemestane, fulvestrant o tamoxifeno - Terapia endocrina en monoterapia (tamoxifeno, fulvestrant, exemestane) - Quimioterapia con monoagente (capecitabina, paclitaxel, nab-paclitaxel)
<p>Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>)</p> <p>Los componentes del estado clínico o funcional de los pacientes, que son atribuibles al uso de las</p>	<p><u>Efectividad clínica</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Supervivencia global - Supervivencia libre de progresión - Tasa de respuesta objetiva - Calidad de vida - Tiempo para inicio de quimioterapia

Efectividad y seguridad de alpelisib en el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico

<p>tecnologías (incluyendo los efectos benéficos y dañinos)</p>	<p>- Tiempo hasta la segunda progresión objetiva (PFS2)</p> <p><u>Seguridad</u></p> <p>- Cualquier evento adverso</p> <p>- Eventos adversos serios</p> <p>- Interrupción o abandono del tratamiento por EA</p>
<p>Subgrupos de interés</p>	<p>- Ninguno</p>
<p>Tipo de estudio</p> <p>Los diseños epidemiológicos seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación</p>	<p>Se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas panorámicas (<i>overviews</i>, <i>umbrella</i> o globales), incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnologías de interés. En caso de no identificar revisiones sistemáticas, se realizará la búsqueda de estudios primarios.</p>
<p>Consideraciones acerca de los comparadores y desenlaces no incluidos en esta pregunta</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Respecto al uso de alpelisib dentro de una primera línea terapéutica en esta población, los expertos manifiestan que este podría considerarse como una alternativa; sin embargo, por el momento, la tecnología de interés se considera más como una alternativa en pacientes con enfermedad más avanzada -después del uso de inhibidores de ciclinas- y, por lo tanto, no se cuenta en el momento con una amplia experiencia manejando una secuencia inversa. En la medida en que se disponga de más evidencia, alpelisib podría posicionarse mejor en líneas más tempranas de tratamiento. En cuanto a la inclusión de abemaciclib como comparador, los expertos opinan que no debería incluirse, teniendo en cuenta que no se dispone actualmente de esta tecnología en el país, y que en los países que cuentan con ella, la mayor proporción de uso corresponde a las otras dos alternativas. La quimioterapia se considera una alternativa cuando se agotan otras líneas terapéuticas; es decir, desde el punto de vista de lo recomendado en GPC, lo que se pretende es limitar el uso de la quimioterapia para los puntos más tardíos del tratamiento; sin embargo, en la práctica clínica local el uso de la quimioterapia es frecuente, dada la experiencia en su uso, la utilización de un solo medicamento, entre otras. Por esta razón podría considerarse como un comparador. 	

3. Selección y calificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud

El listado preliminar de desenlaces fue construido considerando las preferencias de expertos clínicos y pacientes respecto a los resultados en salud de interés para la toma de decisiones.

La importancia relativa de los desenlaces fue valorada de manera independiente por expertos clínicos y pacientes. Para la calificación se empleó la siguiente escala Likert, de acuerdo con la metodología propuesta por el GRADE Working Group (2).

Efectividad y seguridad de alpelisib en el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico

1	2	3	4	5	6	7	8	9
De importancia limitada para la toma de decisiones (no incluidos en el perfil de evidencia).			Importantes, más no críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)			Críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)		

Se contó con la participación de dos especialistas en oncología y una paciente con antecedente de cáncer de mama avanzado

Con base en la puntuación media del grupo, cada desenlace se clasificó en una de las tres categorías descritas. Cinco de los desenlaces definidos en la pregunta fueron clasificados como desenlaces críticos: supervivencia global y supervivencia libre de progresión, calidad de vida, tiempo para inicio de quimioterapia y eventos adversos serios, mientras que el resto de desenlaces fueron considerados importantes, pero no críticos. Ningún desenlace fue considerado de importancia limitada para la toma de decisiones. La calificación de cada desenlace se presenta en la Tabla 2 .

Tabla 2 Calificación final de la importancia relativa de cada desenlace

Desenlace	Puntuación media del grupo
Supervivencia global	7 – CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión	8.7 - CRÍTICO
Tasa de respuesta objetiva	6 - IMPORTANTE
Calidad de vida	8 - CRÍTICO
Tiempo para inicio de quimioterapia	7 – CRÍTICO
Tiempo hasta la segunda progresión objetiva (PFS2)	6.7 - IMPORTANTE
Cualquier EA	6.7 - IMPORTANTE
Eventos adversos serios	8 - CRÍTICO
Interrupción o abandono del tratamiento por EA	6.7 - IMPORTANTE

La revisión considerará los desenlaces identificados como críticos e importantes.

4. Criterios de elegibilidad

4.1. Criterios de inclusión

- Población, intervención, comparación, desenlaces, subgrupos de interés y tipo de estudio: según la pregunta PICOT previamente descrita.

Efectividad y seguridad de alpelisib en el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico

- Formato, idioma y fecha de publicación de los estudios

Formato de publicación: se tendrán en cuenta estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente como formato de resumen no serán considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica y los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final.

Idioma de publicación: inglés o español.

Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.

Fecha de publicación:

- Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.
- Estudios primarios: sin restricción.
- En caso de identificar revisiones sistemáticas y que estas requieran de una actualización, la búsqueda de estudios primarios será actualizada y la inclusión de nuevos estudios primarios estará restringida a los estudios publicados después de la última fecha de búsqueda reportada por la revisión.

- Diseño, calidad metodológica y de reporte

Diseño: se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas panorámicas (*overviews*, *umbrella* o globales), incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnologías de interés. Se tendrán en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar si los estudios corresponden a revisiones sistemáticas (3). Ante la ausencia de revisiones sistemáticas se incluirán ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Estudios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.

4.2. Criterios de exclusión

Ninguno

5. Metodología para desarrollar la pregunta de evaluación

5.1. Búsqueda de estudios

Se llevará a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura por personal entrenado. Todo el proceso se acogerá a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane (3).

Efectividad y seguridad de alpelisib en el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico

5.1.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultarán las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios *In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update* (plataforma *Ovid*)
- EMBASE (*Elsevier*)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma *Wiley*)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - *DARE* (plataforma *Wiley*)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)
- Health Technology Assessment Database (*Wiley*)
- Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

En caso de requerirse la búsqueda de ensayos controlados aleatorizados, se consultará además de las anteriores, el Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma *Ovid*).

Se diseñará una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave “advanced or metastatic” “breast cancer” y “alpelisib”. La estrategia de búsqueda estará compuesta por vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementará con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitará empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas. Esta estrategia se adaptará para las diferentes fuentes de información.

Se realizará además una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes: European Medicines Agency (EMA), Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria - Brasil (ANVISA), Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – Reino Unido (MHRA) y Food and Drug Administration - Estados Unidos (FDA).

En caso de ser necesario, también se incluirá la identificación de publicaciones a través del motor de búsqueda *Google*.

5.1.2. Métodos de búsqueda complementarios

Además de la búsqueda en las bases de datos mencionadas, se emplearán métodos de búsqueda complementarios como:

- Herramienta “Similar articles” de PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Herramienta “Matrix of Evidence” de Epistemonikos: <https://www.epistemonikos.org/en/>
- Google (como fuente de literatura gris)
- Se enviará un listado de los estudios seleccionados al grupo de expertos temáticos, los productores y comercializadores de la tecnología evaluada y de sus comparadores, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo.

Efectividad y seguridad de alpelisib en el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico

- Se realizará una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.
- Búsqueda de información en las bases de datos especializadas sugeridas por los expertos temáticos.

5.1.3. Actualización de la búsqueda de estudios primarios para las revisiones sistemáticas identificadas

Las RSL seleccionadas serán objeto de una actualización de la búsqueda de estudios primarios. Se realizará una búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) y WHO International Clinical Trials Registry Platform, empleando las estrategias de búsqueda diseñadas para la evaluación, limitadas por ensayos clínicos y sin restricción de idioma. Las revisiones se actualizarán con estudios publicados entre la fecha de búsqueda de la revisión de publicación más reciente y la fecha actual.

5.2. Tamización de referencias y selección de estudios

La tamización de referencias basada en título y resumen, se efectuará por dos revisores de forma independiente. Los desacuerdos entre los pares serán resueltos por consenso. Dos revisores realizarán la selección de estudios verificando los criterios de elegibilidad en el texto completo de las referencias preseleccionadas. Los resultados de estas fases se resumirán mediante un diagrama PRISMA.

5.3. Evaluación de la calidad de los estudios

La calidad de los estudios seleccionados será evaluada por un experto metodólogo, empleando las siguientes herramientas:

- Revisiones sistemáticas: ROBIS
- Revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas o metanálisis en red: IQWiG
- Ensayos clínicos: herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane
- Estudios no aleatorizados de intervenciones: ROBINS-I

5.4. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Las características y resultados de los estudios incluidos se reportarán mediante una descripción narrativa, o en tablas de evidencia. Se contemplará la posibilidad de llevar a cabo un metanálisis *de novo*, ante la ausencia de una medida combinada del efecto en las revisiones seleccionadas, o un metanálisis de comparaciones indirectas en caso de no disponer de evidencia directa entre la intervención de interés y sus comparadores, considerando previamente la disponibilidad de estudios primarios con baja heterogeneidad y un comparador común.

Efectividad y seguridad de alpelisib en el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico

La calidad del conjunto de la evidencia será evaluada con el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), para lo cual se incluirá un perfil de evidencia para las comparaciones y desenlaces de interés.

6. Preguntas de consulta pública

¿Existen revisiones sistemáticas publicadas o no publicadas que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo? Por favor, adjunte los estudios o cite las fuentes correspondientes.

¿Existe alguna consideración especial acerca del uso de las tecnologías, que sea relevante para esta evaluación?

Nota: la información suministrada será analizada e incluida en el reporte final a juicio del grupo desarrollador de la evaluación.

Referencias

1. Díaz M, Peña E, Mejía A. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):395–400.
3. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011.