

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO IPT 144-2023/V1/05072023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de abemaciclib (Verzenios®) en combinación con hormonoterapia para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama en estadios iniciales RH positivo y HER2 negativo, con afectación ganglionar o elevado riesgo de recidiva

Fecha de publicación: 05/07/2023

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor más frecuentemente diagnosticado en la mujer y una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad (1). En España, se estiman 34.750 nuevos casos de cáncer de mama para el año 2022. Sin embargo, esta estimación no incluye el posible efecto de la pandemia de la Covid-19 (1). En las mujeres, el cáncer de mama fue el tumor responsable de una mayor mortalidad en 2020 con 6.572 fallecimientos de un total de 6.651 (79 en varones) (1). Aproximadamente el 1% de todos los cánceres de mama diagnosticados son en hombres (2, 3).

Los factores de riesgo de cáncer de mama más importantes incluyen: predisposición genética, exposición a estrógenos -endógenos y exógenos-, incluida la terapia de reemplazo hormonal (TRH) a largo plazo, radiación ionizante, baja paridad, alta densidad mamaria y antecedentes de hiperplasia atípica (2).

Aproximadamente el 90% de los pacientes con cáncer de mama se diagnostican en una etapa temprana (4). Estos pacientes son tratados con intención curativa y son candidatos a tratamientos locales que incluyen cirugía seguida muy a menudo de radioterapia dependiendo de la cirugía, abordaje y extensión regional de la enfermedad. Después de la cirugía, la indicación de terapia sistémica adyuvante se basa en el riesgo individual estimado de recaída de la enfermedad y la sensibilidad a la terapia sistémica. La clínica y características patológicas que pueden indicar un mayor riesgo de recaída de la enfermedad a distancia y por lo tanto la necesidad para el tratamiento adyuvante incluyen afectación ganglionar axilar (sobre todo N2-N3), tamaño tumoral (T2-T4), baja expresión de receptores hormonales, grado histológico 3, Ki-67 alto, invasión linfovascular y edad joven (2, 5). El Ki-67 es un marcador inmunohistoquímico de proliferación celular. El Consenso Internacional de Expertos de St. Gallen 2015 incluye el nivel de expresión de Ki67 como marcador fenotípico subrogado para diferenciar entre los subtipos moleculares del cáncer de mama, considerando valor de Ki67 alto >20% (6).

El subtipo de cáncer de mama con receptor hormonal positivo (HR+) y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-) es el más prevalente

de los subtipos de cáncer de mama y representa aproximadamente el 60-70% de todos los cánceres de mama, así como la mayoría de las muertes por la enfermedad (7, 8). La señalización a través de la vía PI3K/Akt/mTOR también parece relevante en el cáncer de mama HR+ HER2-.

El objetivo principal del tratamiento adyuvante del cáncer de mama HR+, HER2- en estadios iniciales es aumentar la tasa de curación (9). El tratamiento debe basarse en la carga tumoral/ubicación del tumor y la biología, así como la edad, el estado menopáusico, estado de salud general y preferencias del paciente (2).

En general, los pacientes con cáncer de mama pueden tener secuelas, tanto físicas como psicológicas y psicosociales, que afectan a su calidad de vida e interfieren en la reincorporación a la vida social y laboral (10).

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea en la que se han identificado diferentes dianas terapéuticas que han modificado el curso de la enfermedad de forma significativa. De acuerdo con las principales guías clínicas (2, 11, 12), en aquellas pacientes con expresión de receptores hormonales (ER y/o PgR) superior al 1% el tratamiento incluye la terapia endocrina (TE). La elección del agente endocrino (tamoxifeno y/o 1 de los 3 inhibidores selectivos de la aromatasas: anastrozol, letrozol o exemestano) está determinada principalmente por el estado menopáusico de la paciente y de otros factores tales como las diferencias en eficacia y efectos secundarios.

El tratamiento del cáncer de mama en hombres es similar al de las mujeres posmenopáusicas. Al haber pocos estudios prospectivos en varones con cáncer de mama, se extrapolan los resultados en mujeres (3), exceptuando que la eficacia de los inhibidores de la aromatasas es inferior en varones que en mujeres, por lo que el tratamiento habitual es el tamoxifeno. En aquellos varones en los que esté contraindicado el tamoxifeno, se recomienda el uso de análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) combinado con el inhibidor de la aromatasas.

Hasta el 20-30% de los pacientes con cáncer de mama HER2- presentarán una recurrencia o metástasis a distancia

con terapias estándar solas en los primeros 10 años (13, 14). Abemaciclib, es el primer inhibidor de las quinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (CDK4 y CDK6) autorizado en combinación con hormonoterapia (tamoxifeno o un inhibidor de aromatasas) para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama en estadios iniciales (15).

ABEMACICLIB (VERZENIOS®)

Abemaciclib (Verzenios®) ha sido autorizado en combinación con hormonoterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama en estadios iniciales, RH+, HER2-, con afectación ganglionar o elevado riesgo de recidiva, siendo esta la indicación evaluada en este informe. Abemaciclib también está aprobado para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico RH+ y receptor HER2-, en combinación con un inhibidor de la aromatasas o fulvestrant como hormonoterapia inicial o en mujeres que hubieran recibido hormonoterapia previa (15).

Verzenios® se presenta en comprimidos recubiertos con película de 50, 100 y 150 mg para administración oral. La dosis recomendada es de 150 mg dos veces al día, cuando se utiliza en combinación con hormonoterapia. La dosis se puede tomar con o sin alimentos, preferentemente siempre a la misma hora. Por las interacciones que existen con otros fármacos, se debe evitar tomar inhibidores del citocromo CYP3A4 porque pueden aumentar la exposición a abemaciclib. Si no se pueden evitar los inhibidores potentes del CYP3A4, la dosis inicial de abemaciclib se debe reducir a 100 mg dos veces al día. Se debe evitar el uso concomitante de inductores del CYP3A4 debido al riesgo de fracaso terapéutico. El manejo de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción y/o una reducción de la dosis. Si un paciente que recibe la dosis de 50 mg dos veces al día requiere una mayor reducción de la dosis, se debe suspender el tratamiento con abemaciclib (15).

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En caso de insuficiencia renal grave se debe administrar con precaución, vigilando la aparición de toxicidad. En pacientes con insuficiencia hepática leve (clase Child Pugh A) o moderada (clase Child Pugh B), tampoco es necesario el ajuste de dosis. Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase Child Pugh C), se recomienda una reducción de la frecuencia de dosis a una vez al día.

Las mujeres y hombres en edad fértil deben evitar de forma fiable el embarazo durante el tratamiento y hasta al menos 3 semanas tras finalizar el tratamiento. Estudios en animales indican que abemaciclib puede afectar la fertilidad en los machos. No hay datos relativos al uso de abemaciclib en mujeres embarazadas o durante la lactancia por lo que no está recomendado en estas situaciones (15).

Abemaciclib en la indicación evaluada se debe tomar de forma continuada hasta dos años, o hasta que la

enfermedad recidive o se presente una toxicidad inaceptable (15).

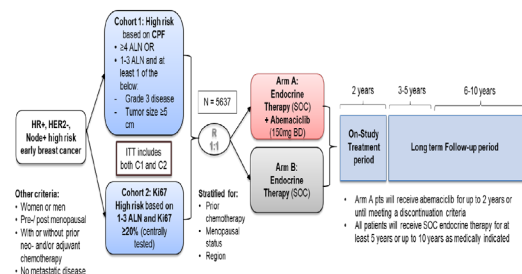
Farmacología

Abemaciclib es un inhibidor potente y selectivo de las quinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (CDK4 y CDK6), iCDK4/6. La unión de abemaciclib a estas proteínas impide la progresión de la fase G1 del ciclo celular a la fase S. Al inhibir la síntesis de ADN origina la detención del ciclo celular, provocando como consecuencia la inhibición de la proliferación celular y del crecimiento tumoral (15).

Eficacia (9, 15-17)

La eficacia y seguridad de abemaciclib en combinación con hormonoterapia adyuvante se evaluó frente a la hormonoterapia adyuvante estándar en monoterapia en el ensayo pivotal de fase III monarchE (I3Y-MC-JPCF), aleatorizado, abierto, de dos cohortes (cohorte 1 y cohorte 2), en mujeres y hombres con cáncer de mama en estadios iniciales, positivo para RH y negativo para HER2, con afectación ganglionar o elevado riesgo de recidiva. Un Comité independiente de monitorización de datos (*Independent Data Monitoring Committee*, IDMC, por sus siglas en inglés) no enmascarado fue el responsable de revisar los datos de seguridad y eficacia.

Figura 1. Diseño del ensayo pivotal monarchE (I3Y-MC-JPCF).



Abreviaturas: ALN = axillary lymph nodes; BD = twice daily; C = cohort; CPF = clinical pathological features; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2 negative; HR+ = hormone receptor-positive; ITT = intent to treat; Ki-67 = prognostic parameter; pts = patients; R = randomization; SOC = standard of care.

Se incluyeron mujeres (independientemente del estado menopáusico) y hombres ≥ 18 años, con diagnóstico de cáncer de mama invasivo resecado en estadio inicial sin evidencia de metástasis a distancia, con RH+ (ER o PgR positivo) por inmunohistoquímica (IHC), receptor HER2 negativo y ganglios locorregionales positivos, con ECOG ≤ 1 , adecuada función hepática, hematológica y de órganos.

Los pacientes con cáncer de mama bilateral podían ser elegibles si todas las lesiones analizadas en ambos lados

eran RH+/HER2- y se había realizado la cirugía adecuada en ambas mamas. Se requirieron márgenes libres, excepto en margen anterior positivo no ampliable o margen posterior positivo tratados con radioterapia adyuvante. La enfermedad ganglionar supraclavicular o mamaria interna no extirpada quirúrgicamente debía incluirse en el campo de irradiación. En los pacientes en los que se realizó una mastectomía o una escisión local amplia donde el margen profundo se apoya en la fascia del pectoral, con márgenes microscópicos positivos eran elegibles siempre que se administrase radioterapia de la pared torácica según las pautas locales antes del ingreso al estudio.

Los pacientes debían ser aleatorizados dentro de los 16 meses de la cirugía definitiva de cáncer de mama.

Los pacientes podían recibir hasta 12 semanas de hormonoterapia adyuvante antes de la aleatorización y tratamiento simultáneo con agentes antirresortivos, como bisfosfonatos y denosumab, durante el tratamiento. No se permitió el tratamiento adyuvante con fulvestrant.

Los pacientes debían haber completado la terapia locorregional definitiva (con o sin quimioterapia neoadyuvante o adyuvante) y haberse recuperado de los efectos secundarios agudos de cualquier quimioterapia o radioterapia anterior. Para los pacientes que recibieron quimioterapia neo/adyuvante el periodo de lavado fue de al menos 21 días entre la última dosis de quimioterapia adyuvante y la aleatorización (siempre que el paciente no hubiera recibido radioterapia). Para los pacientes que recibieron radioterapia adyuvante debía haber finalizado antes de la aleatorización y un periodo de lavado de al menos 14 días entre el final de la radioterapia y aleatorización. También se incluyeron en el estudio pacientes no candidatos a quimioterapia adyuvante y aquellos que siendo candidatos, declinaron recibirla.

Se excluyeron del estudio pacientes con enfermedad metastásica (incluidos los ganglios linfáticos axilares contralaterales), metástasis cerebrales, cáncer de mama sin afectación ganglionar y cáncer de mama inflamatorio, así como pacientes con crisis visceral o linfangitis carcinomatosa. También se excluyeron pacientes con enfermedad de Crohn preexistente o colitis ulcerosa u otras enfermedades que a criterio del investigador impidieran la participación en el estudio (p. ej., pacientes con antecedentes de tromboembolismo venoso). No se permitió el uso concomitante de terapia hormonal reproductiva exógena simultánea (por ejemplo, anticonceptivos, terapia de reemplazo hormonal o acetato de megestrol), requiriéndose un periodo de lavado de al menos 5 semividas, ni tratamiento previo con tamoxifeno o inhibidores de la aromataza, raloxifeno o iCDK4/6.

En la cohorte 1 se incluyeron pacientes con ≥ 4 ganglios linfáticos axilares positivos (pALN) o 1-3 pALN (en pacientes con quimioterapia neoadyuvante bastaba citología positiva por punción previa al tratamiento) y al menos uno de los siguientes: tamaño del tumor ≥ 5 cm (definido como tamaño patológico o, en pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante, tamaño en pruebas de imagen pre-tratamiento) o grado histológico 3. En la

cohorte 2 se incluyeron pacientes con 1-3 pALN positivos, tamaño tumoral < 5 cm, grado histológico < 3 y un índice Ki-67 alto ($\geq 20\%$) en tejido mamario no tratado determinado por un laboratorio central. El índice Ki-67 también se determinó en los pacientes de la cohorte 1, pero no se requirió la determinación de Ki-67 para la inscripción.

El día 1 del periodo de tratamiento se definió por la primera dosis de tratamiento después de la aleatorización. La dosis de abemaciclib fue 150 mg (3 comprimidos de 50 mg) dos veces al día, que se podía suspender o reducir por toxicidad o intolerancia a criterio del investigador hasta una dosis mínima de 50 mg dos veces al día. Para los pacientes que requirieron reducción(es) de dosis, se permitió cualquier reescalado a un nivel de dosis anterior tolerado. Los pacientes recibieron el tratamiento con abemaciclib hasta dos años, o hasta que se cumplieran los criterios de suspensión del tratamiento (recidiva, toxicidad inaceptable, muerte o abandono del paciente por cualquier motivo). La terapia endocrina (TE) fue a elección del investigador (letrozol, anastrozol, exemestano o tamoxifeno con o sin agonista de LHRH). Se permitió un cambio a otra TE estándar solo en ausencia de un evento de supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS, *invasive disease-free survival*, por sus siglas en inglés). Para el brazo de abemaciclib y terapia endocrina (A+TE), en el caso de que la TE se interrumpiera permanentemente por cualquier motivo que no fuera un evento de IDFS, el paciente podía continuar recibiendo abemaciclib. En el caso de que se suspendiera abemaciclib, el paciente podía continuar recibiendo la TE según el criterio clínico del investigador. Las mujeres pre y perimenopáusicas y los hombres recibieron agonistas de LHRH si estaba clínicamente indicado.

Una vez finalizado el periodo de tratamiento del estudio, en ambos grupos de tratamiento, los pacientes continuaron recibiendo hormonoterapia adyuvante durante al menos 5 años y hasta 10 años, si se consideraba clínicamente apropiado.

Las evaluaciones se realizaron cada 2 semanas durante los primeros 2 meses, mensualmente del tercer al sexto mes y cada 3 meses a partir de entonces hasta completar el periodo de tratamiento de 2 años. A partir de entonces las evaluaciones se programaron dos veces al año hasta el quinto año y una vez al año hasta el décimo año. Las evaluaciones radiográficas bilaterales se programaron una vez al año o de acuerdo con los estándares locales.

La aleatorización se estratificó por quimioterapia previa (quimioterapia neoadyuvante frente a quimioterapia adyuvante frente a ninguna quimioterapia), estado menopáusico en las mujeres (premenopáusica frente a posmenopáusica en el momento del diagnóstico) y región geográfica (Norteamérica/Europa frente a Asia frente a otros). Si un paciente recibió quimioterapia tanto neoadyuvante como adyuvante, el paciente se estratificó como quimioterapia neoadyuvante. Se estratificó a los hombres de manera equivalente a las mujeres postmenopáusicas.

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT) que incluye a todos los pacientes aleatorizados en la cohorte 1 y la cohorte 2. El objetivo primario del estudio fue la evaluación de la supervivencia libre de enfermedad invasiva (*invasive disease-free survival*, IDFS, por sus siglas en inglés) en la población ITT. En la versión final del protocolo, el análisis primario de eficacia se realizó de forma jerárquica por el siguiente orden: IDFS en la población ITT, y como objetivos secundarios IDFS en la población con Ki67 alto, IDFS en la cohorte 1 con Ki67 alto y, finalmente, supervivencia global (SG) en la población ITT. El análisis de la cohorte 2 se consideró exploratorio.

La variable principal de eficacia en la población ITT fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera recidiva del tumor de mama invasivo ipsilateral, recidiva del cáncer de mama invasivo regional, recidiva a distancia, cáncer de mama invasivo contralateral, segundo cáncer primario invasivo distinto del de mama, o muerte atribuible a cualquier causa. La variable secundaria principal en la población ITT fue la supervivencia libre de recaída a distancia (DRFS, *distant relapse free survival*, por sus siglas en inglés), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera recidiva a distancia o la muerte atribuible a cualquier causa. La supervivencia global (SG) y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) fueron otras de las variables secundarias. La CVRS se evaluó utilizando escalas específicas y generales, cuestionarios FACT-B (evaluación funcional del tratamiento del cáncer de mama), FACT-ES (evaluación síntomas específicos de la terapia endocrina), FACIT-F (evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas-fatiga), el cuestionario EQ-5D-5L y la escala EVA.

Se calculó que se requerían aproximadamente 390 eventos de IDFS en la población por intención de tratar (ITT) en el momento del análisis primario para obtener una potencia del 85% para la variable principal con un error alfa de 0,05 asumiendo una HR de 0,73 con una tasa de IDFS a los 5 años del 82,5% en el brazo control.

Se planificaron 2 análisis intermedios y un análisis final para IDFS con fecha de corte de datos de 8 de julio de 2020. El primer análisis intermedio de SG se realizó el 1 de abril de 2021, y además se proporcionó un análisis actualizado de IDFS y DRFS, que no había sido planificado previamente pero que fue requerido por la FDA durante la evaluación en EE.UU.

Se aleatorizaron 5.637 pacientes en una proporción 1:1 para recibir durante 2 años abemaciclib 150 mg dos veces al día y hormonoterapia estándar a elección del médico (brazo A+TE, N=2.808) u hormonoterapia estándar en monoterapia (brazo TE, N=2.829). De los 5.637 pacientes aleatorizados, 5.120 se reclutaron en la cohorte 1 (2.555 en el brazo A+TE y 2.565 en el brazo TE), lo que representa el 91% de la población por intención de tratar (ITT) y 517 pacientes se reclutaron en la cohorte 2 (253 en el brazo A+TE y 264 en el brazo TE).

De forma general, se exponen detalladamente los resultados de la cohorte 1, población de alto riesgo definida por características que incluyen la presencia de ganglios axilares positivos y son independientes del marcador Ki-67. Esta es la cohorte mayoritaria del estudio (91%) y se considera correspondiente a la población objeto de la recomendación del CHMP (ver apartado de discusión).

Tanto en la población global como en la cohorte 1, los datos demográficos de los pacientes y las características basales del tumor estaban equilibrados entre los grupos de tratamiento. En la cohorte 1, la mediana de edad fue de 51 años (rango, 22-89 años), el 15,2% de los pacientes tenían 65 años o más, el 0,6% (32/5.120) eran hombres, el 70,8% eran caucásicos, el 24,3% eran asiáticos y el 5% otras razas. El 43,4% de las pacientes eran premenopáusicas. El 84,6% tenía una puntuación ECOG de 0 y 15,3% de 1. El 99,7% presentaba ganglios linfáticos positivos y en el momento de la cirugía, el 65,3% de los pacientes tenía 4 o más ganglios linfáticos positivos, el 41,3% tenía un tumor grado 3 y el 23,6% tenía un tamaño tumoral anatomopatológico de ≥ 5 cm. El 21,9% tenía 10 o más ganglios linfáticos positivos. El 99,3% eran ER+, el 86,6% PgR+ y 99,9% HER2 negativo. El 37,4% presentaba Ki67 < 20% y el 39,1% $\geq 20\%$. En relación al estadio tumoral, el 9,3% estadio IIA, 11,1% IIB, 39,9% IIIA, 3,5% IIIB y el 35,9% estadio IIIC.

En el 99,9% de los pacientes se había realizado cirugía con intención curativa. La mayoría de los pacientes recibieron quimioterapia previa (36,4% neoadyuvante, 62,3% adyuvante) y radioterapia previa (96,0%). La hormonoterapia inicial en la población global incluyó letrozol (39,1%), tamoxifeno (30,7%), anastrozol (21,9%) o exemestano (8,1%).

En el análisis preliminar planificado (con fecha de corte 16 de marzo de 2020), se cumplió el objetivo principal del estudio (HR= 0,747, IC 95%: 0,598, 0,932; p = 0,00957 para IDFS en los pacientes que recibieron abemaciclib además de hormonoterapia frente a hormonoterapia sola en la población ITT). En un análisis posterior (fecha de corte 1 de abril de 2021, IA1 para SG), con un total de 565 eventos en la población ITT, 232 (8,3%) en el brazo A+TE y 333 (11,8%) en el brazo TE y mediana de duración del seguimiento de 27,1 frente a 27,2 meses, respectivamente, la HR para la IDFS fue de 0,696 (IC 95%: 0,588, 0,823), p=0,00002, estadísticamente significativa.

Los resultados de eficacia en la cohorte 1 se resumen en la tabla 1 y en las figuras 2 y 3.

En la cohorte 1 en el primer análisis intermedio (IA1) para SG (01-abril-2021), con una mediana de seguimiento de 27,7 meses, el 73,3% de los pacientes del brazo A+TE y el 73,4% del brazo TE habían completado los 2 años de tratamiento y el 17,8% de los pacientes del brazo A+ET y 17,0% del brazo TE lo interrumpieron de forma temprana. En total 42 pacientes (0,8%) no recibieron tratamiento del estudio (13 (0,5%) en el brazo A+TE y 29 (1,1%) en el brazo TE). En el momento del corte de datos, 433 pacientes (8,5%) continúan con el tratamiento del estudio, 215 (8,4%) en el brazo A+TE y 218 (8,5%) en el brazo TE. El

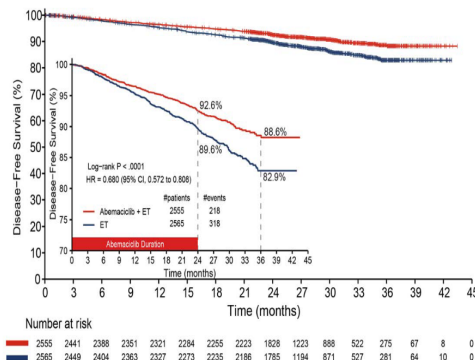
43,4% de las pacientes eran premenopáusicas y un 23% de las pacientes recibieron inhibidores de aromatasa. Aproximadamente un 90% de las pacientes posmenopáusicas recibieron inhibidores de aromatasa. El 68,9% de los pacientes del brazo A+TE y el 68,1% del brazo TE recibían inhibidores de la aromatasa al inicio del estudio y un 31,1% y 31,9% antiestrógenos, respectivamente. La proporción de pacientes con inhibidores de la aromatasa y tamoxifeno +/- análogos de LHRH en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, respectivamente, estuvo equilibrada entre los brazos de tratamiento. Se administraron bisfosfonatos en el 14,3% de los pacientes del brazo A+TE y en el 16,8% del brazo TE.

Tabla 1. Resumen de eficacia de la cohorte 1 del ensayo monarchE (corte de datos de 1 de abril de 2021)

monarchE Cohorte 1	Abemaciclib +hormonoterapia (A+TE) N = 2555	Hormonoterapia sola (TE) N = 2565
Supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS)		
Número de pacientes con evento (n, %)	218 (8,5)	318 (12,4)
Hazard ratio (IC 95%)	0,680 (0,572; 0,808)	
Valor-p	< 0,0001	
IDFS a los 24 meses (%; IC 95%)	92,6 (91,4; 93,5)	89,6 (88,3; 90,8)
Valor-p	0,0003	
Supervivencia libre de recaída a distancia (DRFS)		
Número de pacientes con evento (n, %)	179 (7,0)	266 (10,4)
Hazard ratio (IC 95%)	0,669 (0,554; 0,809)	
Valor-p	< 0,0001	
DRFS a los 24 meses (%; IC 95%)	94,1 (93,2; 95,0)	91,2 (90,0; 92,3)
Valor-p	0,0002	
Supervivencia global (SG)		
Número de pacientes con evento (n, %)	90 (3,5%)	88 (3,4%)
HR (IC 95%)	1,044 (0,778; 1,401)	

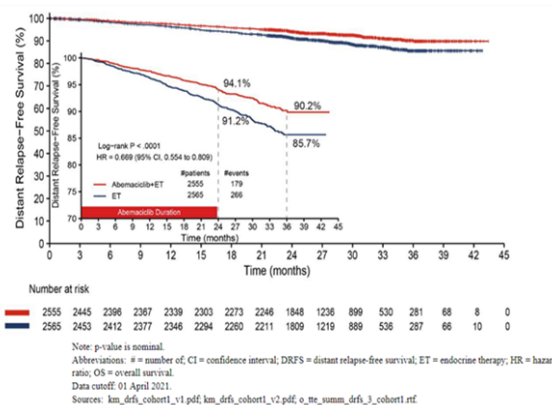
(*) Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95%. Calculadoras CASPe, SIGN, etcétera
 (***) NNT solo se expone en la tabla si p<0,05
 Abreviaturas: A+TE = abemaciclib+terapia endocrina; DRFS = supervivencia libre de recaída a distancia; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; IDFS = supervivencia libre de enfermedad invasiva; SG: supervivencia global; TE = terapia endocrina.
 Fecha de corte de los datos 1 de abril de 2021

Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier de IDFS por evaluación del investigador en la cohorte 1 del ensayo monarchE (corte datos: 01-abril-21) (9)



Note: p-value is nominal.
 Abbreviations: # = number of, CI = confidence interval, ET = endocrine therapy, HR = hazard ratio, IDFS = invasive disease-free survival, OS = overall survival.
 Data cutoff: 01 April 2021.
 Source: km_idfs_cohort1_v1.pdf; km_idfs_cohort1_v2.pdf; o_te_summ_idfs_3_cohort1.rtf

Figura 3. Gráfico de Kaplan-Meier de DRFS por evaluación del investigador en la cohorte 1 del ensayo monarchE (corte datos: 01-abril-21) (9)



Note: p-value is nominal.
 Abbreviations: # = number of, CI = confidence interval, DRFS = distant relapse-free survival, ET = endocrine therapy, HR = hazard ratio, OS = overall survival.
 Data cutoff: 01 April 2021.
 Sources: km_drfs_cohort1_v1.pdf; km_drfs_cohort1_v2.pdf; o_te_summ_drfs_3_cohort1.rtf

En cuanto a los resultados de SG del primer análisis intermedio (IA1, fecha de corte de 1-abril-2021) en la cohorte 1, con 90 muertes (3,5%) en el brazo A+TE y 88 (3,4%) en el brazo TE, la HR estimada fue de 1,044 (IC 95%: 0,778; 1,401). La mayoría de las muertes en ambos brazos fueron por cáncer de mama. El 8,5% de los pacientes seguían con el tratamiento del estudio. El 80,7% de los pacientes tratados con A+TE vs. el 80,5% de los pacientes que habían recibido solo TE, habían recibido tratamiento sistémico posterior a la suspensión del tratamiento del estudio. La terapia sistémica posterior a la interrupción fue más frecuente en el grupo que solo recibió TE. En particular, un 4,9% de las pacientes del brazo TE recibió tratamiento dirigido posterior (fundamentalmente inhibidores de CDK4/6) frente al 1,6% en el brazo A+TE. No existen diferencias importantes entre los brazos de tratamiento con respecto a otras terapias posteriores a la

suspensión del tratamiento. El 3,3% vs. 4,0% de los pacientes del grupo A+TE y TE de la cohorte 1, respectivamente, recibieron quimioterapia después de suspender el tratamiento del estudio.

Respecto a la localización de la primera recurrencia de la enfermedad en la cohorte 1, en el IA1 de SG, un 5,7% vs. 9,1% de los pacientes del grupo A+TE y TE, respectivamente, se comunicaron recurrencias a distancia, siendo principalmente recurrencias óseas (2,4% vs. 4,6%, respectivamente). En el 1,3% vs. 1,9% de los pacientes del grupo A+TE y TE, respectivamente, se comunicó recurrencia locorregional.

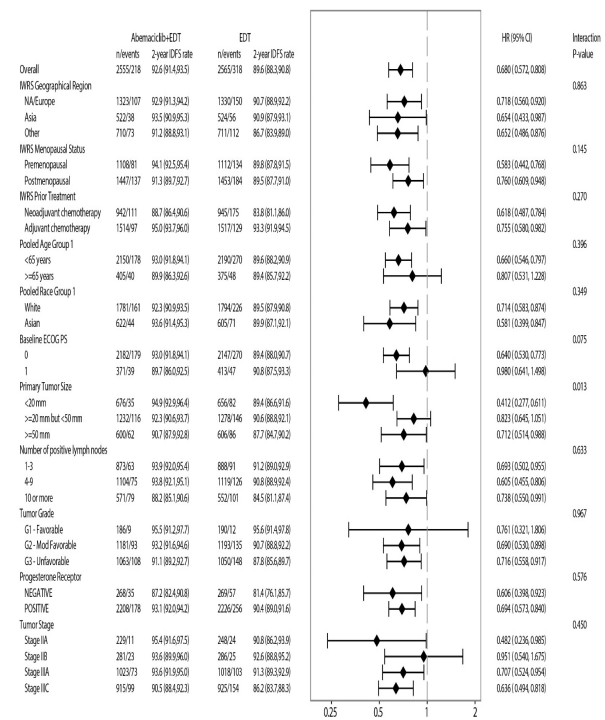
Análisis de subgrupos cohorte 1 del ensayo monarchE

Dentro de la cohorte 1 se observó beneficio en términos de IDFS y DRFS en todos los pacientes de los subgrupos definidos por región geográfica, estado menopáusico y quimioterapia previa.

Se preespecificó realizar análisis de subgrupos de la variable principal (IDFS) para los factores de estratificación (quimioterapia neoadyuvante previa, situación pre o postmenopáusica y localización geográfica), tamaño del tumor, número de ganglios afectados, estadio y grado tumoral, presencia de receptores de progesterona, edad y raza (18). En el análisis realizado en la cohorte 1, el resultado fue consistente en todos los subgrupos, con posibles excepciones en cuanto al estado funcional del paciente (ECOG) y el tamaño tumoral. Para los pacientes con ECOG basal de 1, la HR fue de 0,980 (IC 95%: 0,64, 1,498) en comparación con los pacientes con ECOG de 0, donde se alcanzó una HR de 0,640 (IC 95%: 0,530, 0,773), siendo la p de interacción de 0,075. En cuanto al tamaño tumoral, la HR fue 0,412 (IC 95%: 0,277, 0,611) en tumores < 20 mm; 0,823 (IC 95%: 0,645, 1,051) en tumores entre 20 y menos de 50 mm y 0,712 (IC 95%: 0,514, 0,988) en tumores de 50 mm o mayores. La p de interacción fue de 0,013. No hubo interacción con los subgrupos de pacientes con estadio IIA, IIIA y IIIC (p interacción = 0,450).

Los resultados de subgrupos para IDFS en la cohorte 1 a fecha de corte de datos de 1-abril-2021, se muestran en las figuras 4.

Figura 4. Forest-Plot por subgrupos de IDFS: población de la cohorte 1 (1-abril de 2021, IA1 SG)



Abbreviations: CI = confidence interval; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EDT = endocrine therapy; HR = hazard ratio; IDFS = invasive disease-free survival; IWRS = interactive web-response system; n = number of patients in the specific population; NA = North America. Data cutoff: 01 April 2021.

La frecuencia de eventos IDFS y DRFS y HR favorece al grupo que recibió A+TE independientemente de la TE principal. En los pacientes que recibieron como primera TE tamoxifeno (N=783 en el grupo de A+TE y 805 en el grupo TE), la HR de IDFS fue de 0,537 (IC 95%: 0,392, 0,737), y la tasa de IDFS a los 2 años fue del 94,1% y 89,2%, respectivamente. En los pacientes que recibieron como primera TE un inhibidor de la aromatasa (N=1.753 en el grupo A+TE y 1.725 en el grupo TE), la HR de IDFS fue de 0,760 (IC 95%: 0,618, 0,935), y la tasa de IDFS a los 2 años fue del 91,9% y 89,9%, respectivamente. Los resultados en la variable DRFS dependiendo de la primera TE que recibieron los pacientes fue: en los pacientes que recibieron como primera TE tamoxifeno, la HR para el grupo A+TE vs. grupo TE fue de 0,539 (IC 95%: 0,383, 0,761) y la tasa de DRFS a los 2 años fue del 95% y 91%, respectivamente y en los pacientes que recibieron como primera TE un inhibidor de la aromatasa, la HR para el grupo A+TE vs. grupo TE fue de 0,748 (IC 95%: 0,595, 0,940), y la tasa de DRFS a los 2 años fue del 93,6% y 91,4, respectivamente. El IC del 95% para la tasa de IDFS y DRFS a los 2 años por brazo de tratamiento se superpone, así como el IC del 95% para HR por brazo de tratamiento para cada TE principal para IDFS y DRFS.

Análisis de eficacia en poblaciones definidas por Ki-67

Entre los 2.498 pacientes aleatorizados con Ki-67 $\geq 20\%$ (población Ki67H) tanto en la cohorte 1 como en la cohorte 2 (población ITT), se observó beneficio en IDFS estadísticamente significativa en el análisis IDFS final, con 82 (6,5%) eventos en el brazo A+TE y 115 (9,3%) eventos en el brazo TE (HR 0,691; IC 95%: 0,519, 0,920, $p=0,01108$). En la cohorte 1, entre los 2.003 pacientes aleatorizados con Ki-67 $\geq 20\%$ (población C1-Ki67H), se observó un efecto del tratamiento estadísticamente significativo en la IDFS en el análisis final de IDFS, con 71 (7,0%) eventos observados en el brazo A+TE y 106 (10,8%) eventos en el brazo TE (HR 0,643; IC 95% 0,475, 0,872, $p=0,00422$). La tasa de IDFS a los 3 años, en ambos casos favorable a abemaciclib, fue de 91,7% vs. 87,2% en pacientes con Ki-67 $< 20\%$ (diferencia 4,5%) y de 86,1% vs. 79,0% en Ki-67 $\geq 20\%$ (diferencia 7,1%) (17).

Por otra parte, en un análisis de IDFS en adyuvancia, interesa evaluar el beneficio neto por diferencia de tasas, en pacientes con riesgo basal diferenciado. Así, en el análisis exploratorio de las pacientes con receptor de progesterona negativo vs. positivo, los resultados fueron tasa de IDFS 81,4% vs. 90,0%, respectivamente. La diferencia de tasas a 2 años fue del 5,8% y 2,9% en pacientes con el receptor negativo y positivo, respectivamente, no existiendo interacción intragrupal con una $p=0,846$ (17).

Resultados de calidad de vida en la cohorte 1

Las puntuaciones medias y los cambios con respecto a las puntuaciones iniciales de las escalas FACT-B, FACT-ES y EQ-5D-5L y VAS fueron similares en ambos brazos de tratamiento. No se comunicó reducción de la calidad de vida en los pacientes que tuvieron EA tempranos en el curso del tratamiento.

Los cuestionarios se entregaron en la visita 27 (final del período de tratamiento del estudio) y las visitas de seguimiento no están incluidas en IA2 debido a que $< 25\%$ de los pacientes tuvieron una evaluación en esas visitas.

Seguridad (9, 15)

Los datos de seguridad proceden de todos los pacientes aleatorizados en las cohortes 1 y 2 del ensayo monarchE que recibieron al menos una dosis de cualquier tratamiento del estudio a fecha de corte de datos de 1 de abril de 2021. Se planificó que los pacientes completaran un máximo de 24 meses de tratamiento.

Entre los 5.637 pacientes aleatorizados, 5.591 fueron tratados con al menos una dosis del tratamiento del estudio (2.791 del brazo A+TE y 2.800 del brazo de TE). La mediana de ciclos recibidos fue de 24 en el brazo A+TE y 25 en el brazo TE, con un mínimo de 1 ciclo y un máximo de 29 ciclos en ambos brazos de tratamiento. La mediana de duración del tratamiento fue de 24 meses, similar en ambos brazos de tratamiento (102,71 semanas en el brazo A+TE y de 103 semanas en el brazo TE).

Los pacientes que presentaron al menos un efecto adverso (EA) fue mayor en el brazo A+TE (98,4%) que en el brazo TE (88,8%), también los EA de grado ≥ 3 (49,7% vs. 16,3%) y EA graves (15,2% vs. 8,8%). Una revisión de los EA graves (EAG) en el seguimiento a largo plazo no encontró problemas de seguridad adicionales, ni diferencias notables en los tipos o frecuencias de eventos entre brazos.

Los trastornos gastrointestinales fueron los EA más frecuentes en el grupo A+TE (aprox. 90%) principalmente diarrea, dolor abdominal y náuseas, seguidos de los trastornos del sistema sanguíneo y linfático (aprox. 60%) principalmente neutropenia, leucopenia y anemia y los trastornos generales y las alteraciones en el lugar de administración (aprox. 55%). Los EA más frecuentes ($\geq 20\%$) en brazo A+TE vs. TE fueron: diarrea (83,5 vs. 8,6%), neutropenia (45,8 vs. 5,6%), fatiga (40,6 vs. 17,8%), leucopenia (37,6 vs. 6,6%), dolor abdominal (35,5 vs. 9,8%), náuseas (29,5 vs. 9%), artralgia (26,6 vs. 37,9%), anemia (24,4 vs. 3,7%) y sofocos (15,3 vs. 23%). Los EA de grado ≥ 3 más frecuentes ($> 2\%$) en el grupo A+TE vs. TE fueron: neutropenia (19,6 vs. 0,8%), leucopenia (11,4 vs. 0,4%), diarrea (7,8 vs. 0,2%), linfopenia (5,4 vs. 0,4%) y fatiga (2,9 vs. 0,1%), aumento de ALT (2,8 vs. 0,7%). Los EAG más frecuentes fueron las infecciones, trastornos gastrointestinales, tromboembolismo (TEV) y neumonía en el brazo A+TE.

Los EA de especial interés (EAEI) son la neutropenia, las infecciones, diarrea, eventos hepáticos, enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis y eventos tromboembólicos venosos.

La neutropenia fue mayor en el brazo A+TE, manejándose bien con modificaciones de dosis. Hubo más pacientes con infecciones en el brazo A+TE (51,2%) en comparación con el brazo TE (39,2%), si bien, la mayoría fueron de grado 1 o 2.

La diarrea fue el EA más frecuente, mayor en el brazo A+TE en comparación con el brazo TE, y en general fue de grado 1-2, aunque el 78% de los pacientes del grupo A+TE recibieron antidiarreicos. En el brazo A+TE, el 60% de los pacientes con diarrea tuvo 1 o 2 episodios y el 40% tuvo 3 o más episodios y una de las muertes durante el estudio pudo estar relacionada con la diarrea. En total, 1.020 pacientes tuvieron modificaciones de dosis por diarrea en el brazo A+TE (479 reducciones de dosis y 541 omisiones de dosis) y 146 pacientes (5,2%) suspendieron abemaciclib o todos los tratamientos debido a la diarrea.

En relación a los eventos hepáticos, en el estudio monarchE hubo una mayor incidencia de aumento de ALT y AST en el brazo A+TE (aumento de ALT: 12,3%; aumento de AST: 11,8%) en comparación con el brazo TE (aumento de ALT: 5,6%; aumento de AST: 4,9%), aunque las interrupciones del tratamiento y las modificaciones de dosis debido al aumento de ALT o AST fueron bajas ($< 2,5\%$) en ambos brazos. No se comunicaron casos de daño hepático inducido por fármacos.

La incidencia de EPI/neumonitis de cualquier grado y grado ≥ 3 fue mayor en el brazo A+TE en comparación con el brazo TE, siendo la mayoría casos únicos. Ocurrieron

eventos graves de EPI/neumonitis en 14 pacientes (0,5%) del brazo A+TE y en un paciente (<0,1%) del brazo TE. Hubo una muerte por EPI/neumonitis en el brazo A+TE y ninguna en el brazo TE. Más del 95,0% de los pacientes de ambos brazos recibieron radioterapia adyuvante previa, que es un factor de riesgo de EPI/neumonitis.

Un aspecto a destacar es la tasa de eventos tromboembólicos (embolia pulmonar (EP) y trombosis venosa profunda (TVP)), en el brazo A+TE fue del 2,5% y del 0,6% del brazo TE, siendo EAG en 34 pacientes del brazo A+TE (incluidos 19 EP) y en 8 pacientes del brazo TE (incluidos 4 EP). Los TEV se manejaron con medicación anticoagulante, según las recomendaciones del protocolo. En el grupo A+ET, 14 pacientes que experimentaron TEV de grado ≥ 3 interrumpieron el tratamiento y 2 pacientes en el brazo TE.

Otro aspecto destacable en este ensayo fue la elevación de los niveles de creatinina. En el brazo A+TE el 99,3% de los pacientes vieron incrementados sus niveles de creatinina y el 91,0% en el brazo TE, si bien, no se acompañaron de cambios en otros marcadores de función renal ni se asoció con una disminución de la función renal. El incremento de creatinina sin deterioro de la función renal en estos pacientes está relacionado con la inhibición competitiva por abemaciclib de la secreción tubular renal mediada por los transportadores OCT2 y MATE (19).

También se han informado trastornos de la piel y subcutáneos, más frecuentes en el brazo A+TE que en el brazo TE (40,7% vs. 22,0%), siendo principalmente alopecia, prurito, erupción cutánea y trastornos de las uñas. También los trastornos oculares se observaron con mayor frecuencia en el brazo A+TE (14,9%) que en el brazo TE (6,3%) y fueron principalmente aumento del lagrimeo (5,5% vs. 0,4%) y cataratas (1,2% vs. 0,6%). La estomatitis se notificó en 385 pacientes (13,8%) en el brazo A+TE y en 151 pacientes (5,4%) del brazo TE, siendo en general de grado 1 en ambos brazos de tratamiento.

En el brazo A+ET, un total de 515 pacientes (18,5%) suspendieron abemaciclib o abemaciclib y TE debido a los EA, principalmente por diarrea (5,3%), fatiga (2,0%) y neutropenia (0,9%). Las suspensiones del tratamiento por diarrea y fatiga en general, fueron de grado 1 o 2. Un alto porcentaje de los sujetos que suspendieron el tratamiento (181 pacientes) continuaron con TE como terapia posterior. Las suspensiones del tratamiento por infecciones fueron bajas, 26 pacientes (0,9%) en el brazo A+TE y 6 pacientes (0,2%) en el brazo TE. La influenza fue la causa infecciosa más frecuente de interrupción del tratamiento con abemaciclib o de todos los tratamientos del estudio en el grupo A+TE. El mayor número de suspensiones del tratamiento por EA, reducciones y omisiones de dosis se produjeron al principio del tratamiento del estudio y la frecuencia disminuyó con el tiempo, la mayoría fueron en los primeros 6 meses de tratamiento y fueron raras después de 12 meses de tratamiento. Más de la mitad de las suspensiones del tratamiento por EA ocurrieron sin una reducción previa de la dosis.

El 72,2% de los pacientes del grupo A+TE tuvo al menos una modificación de dosis (omisión de dosis o reducción de dosis), y en el 68,4% se omitió alguna dosis. Por protocolo, se permitió un máximo de 2 reducciones de dosis de abemaciclib, primero a 100 mg dos veces al día y luego a 50 mg dos veces al día. El 43,6% de los pacientes (1.217) en el brazo A+TE tuvo al menos una reducción de dosis, siendo en 1.212 pacientes (43,4%) por EA. Un total de 387 pacientes (13,9%) necesitaron 2 reducciones de dosis debido a EA. En 1.721 pacientes (61,7%) hubo al menos una omisión de dosis. La razón más frecuente para las modificaciones de dosis de abemaciclib fueron los EA, específicamente diarrea, fatiga y toxicidades hematológicas: neutropenia y leucopenia. La mayoría de los pacientes pudieron continuar el tratamiento con la dosis reducida.

Hubo 95 muertes (3,4%) en el grupo de A+TE y 89 (3,2%) en el grupo TE, la mayoría se debieron a la enfermedad del estudio (71 en el grupo A+TE y 75 en el TE), mientras que, 24 (0,86%) muertes en el brazo A+TE y 14 (0,50%) en el brazo TE, fueron por EA. Hubo 21 muertes (0,8%) en el brazo A+TE y 19 (0,7%) en el brazo TE que ocurrieron durante el tratamiento o ≤ 30 días desde la suspensión del tratamiento, de las que 15 (0,5%) en el grupo A+TE y 10 (0,4%) en el grupo TE fueron por EA. En 74 pacientes (2,7%) del grupo A+TE y 70 (2,5%) del grupo TE, las muertes ocurrieron en los 30 días posteriores a la suspensión del tratamiento, de las que 9 (0,3%) en el grupo A+TE y 4 (0,1%) en el grupo TE fueron por EA. La mayoría de las muertes en el brazo A+TE se confundieron con condiciones comórbidas o antecedentes médicos significativos. Ninguna de las muertes debidas a EA, en cualquiera de los brazos de tratamiento, se consideró relacionada con el tratamiento del estudio, con la posible excepción de una muerte notificada debido a diarrea.

Las principales diferencias entre los brazos de tratamiento fueron las muertes debidas a trastornos cardíacos en el brazo A+TE y las infecciones/infestaciones (no por COVID-19) en el brazo TE. Hubo 4 muertes por COVID-19 o sospecha de COVID-19 en el brazo A+TE y una en el brazo TE. Los 5 pacientes del brazo A+TE que fallecieron por trastornos cardíacos (2 por insuficiencia cardíaca, 1 por parada cardíaca, 1 por infarto de miocardio y 1 por fibrilación ventricular y parada cardíaca) tenían antecedentes médicos relevantes significativos y/o factores de riesgo cardiovascular. No hubo una etiología o un patrón específico para las muertes. En cuanto a las infecciones, en el análisis final de IDFS (julio 2020), se comunicaron 4 muertes en el brazo TE (influenza, neumonía, shock séptico, urosepsis) y ninguna en el brazo A+TE. Se informaron dos muertes por trastornos del sistema nervioso en el brazo A+TE (hemorragia cerebral y accidente cerebrovascular) que no se consideraron relacionadas con el tratamiento.

En los pacientes de edad avanzada los EA de grado ≥ 3 se notificaron con más frecuencia que en los pacientes más jóvenes (≥ 65 años frente a < 65 años) en ambos brazos. En el brazo A+TE, hubo mayores EAG, EA fatales y EA que

llevaron a la suspensión del tratamiento en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes.

Treinta y seis hombres recibieron el tratamiento del estudio (21 en el brazo A+TE y 15 en el brazo TE), 4 del brazo A+TE completaron el período de tratamiento de 2 años y 29 todavía estaban en tratamiento. La incidencia de EA de cualquier grado, EA grado ≥ 3 y EAG en hombres fue comparable a la de la población general del estudio. Ningún paciente masculino murió o interrumpió el tratamiento del estudio por EA.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

El ensayo monarchE es un estudio abierto, lo cual implica una elevada probabilidad de sesgos y, aunque la eficacia y seguridad fueron evaluadas por un Comité independiente de monitorización de datos (*Independent Data Monitoring Committee*, IDMC, por sus siglas en inglés), no estuvo enmascarado. La valoración de las variables relacionadas con recaída y calidad de vida tampoco están exentas de posibles sesgos.

Con respecto a la población del estudio, se puede considerar representativa de las pacientes con cáncer de mama RH+ HER2- de alto riesgo, con un porcentaje muy alto de pacientes con 4 o más ganglios y una definición adecuada de riesgo alto (pT3 o superior o/y grado 3) en pacientes con 1-3 ganglios. Es, por tanto, una población seleccionada, no mayoritaria dentro de las pacientes con cáncer de mama (20), con mal pronóstico, en la que se usó quimioterapia adyuvante o neoadyuvante casi en la totalidad de los casos, y en la que es adecuada la búsqueda de tratamientos adyuvantes adicionales. Con los estándares actuales, posteriores al inicio del estudio, de realización de test genómicos predictivos en pacientes postmenopáusicas con afectación ganglionar limitada (1-3 ganglios), algunas pacientes de ese grupo podrían haber presentado riesgo bajo y haber recibido solo tratamiento hormonal, pero sería un grupo probablemente poco frecuente, no hay datos que apunten a diferencias en el análisis de subgrupos, por lo que este cambio de estándar no limita de forma relevante la validez externa y aplicabilidad del estudio. Si se considera solo el uso en pacientes que han recibido quimioterapia previa, en la práctica el grupo de bajo riesgo genómico quedaría directamente excluido.

Una limitación del estudio es el corto seguimiento de las pacientes (24 meses), que limita estimar la eficacia clínica a largo plazo. Aunque se han proporcionado datos con un seguimiento más largo (mediana de tiempo de seguimiento de 27,7 meses, mediana de seguimiento sin tratamiento de 6 meses), el tiempo de seguimiento sigue siendo relativamente limitado en un entorno en el que se esperan recurrencias también más allá de los 5 años.

Por otra parte, los datos de SG son inmaduros y no muestran diferencias significativas del grupo A+TE respecto al grupo TE (cohorte 1: HR 1,044, IC95%: 0,778, 1,401).

Las variables primarias y secundarias del estudio se consideran adecuadas, si bien, la IDFS y DRFS en la cohorte 1 no se especificaron previamente en el plan de análisis estadístico, que estaba dirigido, como se ha indicado ya, a la población ITT y, de forma jerarquizada, a las cohortes con Ki-67 alto de la población ITT y de la cohorte 1.

La IDFS es una medida directa de la enfermedad, una recurrencia (local o metastásica) indica un cambio en el estado de la enfermedad y puede considerarse como subrogada de la supervivencia, sin embargo, en un entorno curativo como el cáncer de mama adyuvante, los datos de supervivencia no deben presentar una disminución de su magnitud y confirmar que no haya un efecto deletéreo (21).

La población apropiada para la aprobación de A+TE fueron los pacientes de la cohorte 1 (pacientes con características tumorales clinicopatológicas de alto riesgo).

El tratamiento de la rama control se ajusta a los estándares de tratamiento actuales, con la única excepción del bajo uso de los análogos de GnRH en mujeres premenopáusicas, un tratamiento que se considera estándar en pacientes de alto riesgo tratadas con quimioterapia y que solo recibieron alrededor de la mitad de las pacientes (49,5%) en la cohorte 1. La proporción está equilibrada entre ambas ramas y no se consideró que este dato tuviera impacto en los resultados. Por otra parte, el bajo uso de bisfosfonatos adyuvantes puede afectar hasta cierto punto la validez externa de los resultados, sin embargo, estuvo equilibrado entre los brazos de tratamiento, y no parece haber un sesgo importante en este sentido.

Los análisis exploratorios en la cohorte 1 sugieren HR similares a favor de abemaciclib independientemente del estado de Ki-67, aunque con HR algo inferiores en el grupo con Ki-67 bajo (HR 0,704, IC 95%: 0,506; 0,979) en comparación con el grupo con Ki-67 alto (HR 0,626, IC 95%: 0,488, 0,803). La IDFS a 3 años en la cohorte 1 fue del 87,2% en el grupo con Ki-67 bajo (n=1.914) frente al 79,0% en el grupo con Ki-67 alto (n=2.003), lo que apoya su valor pronóstico (17).

Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso se aplicaría el formulario para tratamientos adyuvantes o terapias potencialmente curativas, con la consideración de que se trata de un nuevo enfoque en la terapia adyuvante y teniendo en cuenta los resultados del ensayo clínico pivotal monarchE. Aplicando el formulario la combinación A+TE en la indicación evaluada obtiene la “categoría A”, el valor más alto de una escala de 3 (A-B-C) (22), considerado beneficio sustancial, con una mejora estadísticamente significativa de la combinación A+TE vs. TE en la variable primaria de eficacia (IDFS) en la cohorte 1, aunque sin datos maduros de SG (variable secundaria). Desde el punto de vista clínico, los resultados observados en el estudio monarchE

en la cohorte 1 son clínicamente relevantes, aunque se desconoce la magnitud del beneficio a largo plazo. Se trata del primer tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama en estadio inicial HR+, HER2-, con ganglios positivos y alto riesgo de recaída que ha demostrado en esta población de pacientes mejorar la IDFS y DRFS respecto a la hormonoterapia estándar. La combinación A+TE presenta un elevado porcentaje de reacciones adversas, que se pueden manejar generalmente con reducciones de dosis y con tratamientos de soporte. El perfil de seguridad es coherente con el previo conocido en cáncer de mama metastásico y se identificaron nuevas reacciones adversas, cefalea, dispepsia, estomatitis y trastornos de las uñas..

Sin embargo, esta valoración positiva de beneficio clínico no está exenta de algunas incertidumbres: en pacientes con recaída temprana, el uso precoz de un iCDK4/6 podría restar una línea eficaz. Habrá que esperar a análisis más maduros para confirmar la magnitud del beneficio; sobre todo, en cuanto a su valor en determinados subgrupos.

Evaluaciones por otros organismos

Abemaciclib en combinación con terapia endocrina en adyuvancia para el tratamiento del cáncer de mama en estadios iniciales con alto riesgo de recurrencia, con HR+, HER2-, ganglios positivos y Ki-67 $\geq 20\%$ fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) (21) en octubre de 2021 al haber demostrado en pacientes con alto riesgo de recurrencia y puntuación Ki-67 $\geq 20\%$ (n=2.003) en el ensayo monarchE, una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia libre de enfermedad invasiva IDFS (HR 0,626; IC 95%: 0,488; 0,803; p=0,0042). La aprobación de abemaciclib adyuvante en combinación con TE en cáncer de mama en estadios iniciales se limitó a pacientes con Ki-67 $\geq 20\%$ donde la IDFS en la cohorte 1 se mantuvo constante y no se observó un perjuicio potencial en la SG.

El NICE recomienda abemaciclib en combinación con TE como una opción de tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales con alto riesgo de recurrencia (TA810) con receptor hormonal positivo, HER2 negativo y ganglios positivos (23).

Las guías clínicas actuales recomiendan el uso de abemaciclib en combinación con hormonoterapia adyuvante en cáncer de mama en estadios iniciales de alto riesgo (24). Las recomendaciones actualizadas en 2021 de la Sociedad americana de oncología (*American Society of Clinical Oncology*, ASCO) tras la actualización de los resultados del estudio monarchE (24) es ofrecer 2 años de abemaciclib más TE a pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales, receptores hormonales positivos, HER2-negativo, con ganglios positivos, con un alto riesgo de recurrencia y una puntuación Ki-67 $\geq 20\%$, y en base a los análisis informados por Harbeck et al (17, 25), las guías NCCN (11) recomiendan abemaciclib durante 2 años más TE por ≥ 5 años en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales, resecao, HR+, HER2-, ganglios positivos con alto riesgo de recurrencia, definido como tener ≥ 4 pALN o con 1-3 pALN y uno o más de las

siguientes características: enfermedad histológica de grado 3, tamaño del tumor ≥ 5 cm o índice Ki-67 $\geq 20\%$.

DISCUSIÓN

El objetivo principal del tratamiento adyuvante sistémico es reducir el riesgo de recaída y muerte. Aunque un elevado número de pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales reseccable HR+ y HER2 negativo pueden alcanzar la curación con las opciones de tratamiento actuales (cirugía, radioterapia, quimioterapia adyuvante/neoadyuvante, hormonoterapia y terapias dirigidas) (2, 11), hasta el 20% de los pacientes experimentarán una recurrencia en los primeros 10 años, a menudo con metástasis a distancia (26, 27).

Los estudios que evalúan la TE en adyuvancia han demostrado que la hormonoterapia disminuye en casi un 50% el riesgo de recaída y en un 30% el riesgo de muerte después de 10 años de seguimiento (28). Alrededor de un tercio de los pacientes con cáncer de mama con RH+ y HER2 negativo que tienen enfermedad invasiva residual después de la quimioterapia neoadyuvante recaerá (29). Abemaciclib en combinación con TE estándar (A+TE) en adyuvancia ha mostrado reducir el riesgo de recaída (HR 0,680) y de desarrollar enfermedad metastásica (HR 0,669) en comparación con la TE adyuvante estándar en el estudio pivotal de fase III monarchE, en pacientes adultos con cáncer de mama en estadios iniciales, RH+, HER2 negativo, con afectación ganglionar o elevado riesgo de recidiva (cohorte 1) (9). La duración del tratamiento con abemaciclib de 2 años ha mostrado un beneficio significativo para esta población de pacientes. En el grupo de pacientes tratados con A+TE se registraron menos casos de enfermedad metastásica en comparación con los pacientes tratados con TE estándar.

El ensayo monarchE incluyó dos cohortes de pacientes. La cohorte 1 (91% del total) incluía pacientes con ganglios positivos y factores de alto riesgo. La cohorte 2, minoritaria e incluida tras una enmienda al protocolo, incluía pacientes con marcador de riesgo Ki-67 $> 20\%$. Aunque la expresión de la indicación aprobada (pacientes con afectación ganglionar o alto riesgo de recidiva) podría incluir a ambas cohortes, incluso a pacientes con ganglios negativos, la indicación hace una referencia al apartado 5.1 de eficacia, donde la ficha técnica recoge exclusivamente los resultados de la cohorte 1, en línea con esta afirmación del documento del CHMP: “el uso propuesto para abemaciclib (en el Assessment report EMA/156033/2022 página 74/112), en combinación con terapia endocrina, solo cubre el alto riesgo definido por ≥ 4 ganglios linfáticos axilares positivos, o bien 1-3 ganglios positivos y al menos uno de los siguientes criterios: tamaño del tumor ≥ 5 cm o grado histológico 3. Esto corresponde a pacientes de la cohorte 1”.

Las tasas de supervivencia a dos años sin recaída a distancia para la cohorte 1 fueron del 94,1% en el grupo A+TE y del 91,2% en el grupo TE y las tasas de supervivencia libre de enfermedad invasiva a dos años

fueron del 92,6% en el brazo A+TE y del 89,6% en el brazo TE (mejora absoluta del 3,0%). La tasa de IDFS a los 36 meses fue del 88,6% en el brazo A+TE y del 82,9% en el brazo TE (mejora del 5,7%) y la tasa de DRFS a los 36 meses fue del 90,2% en el brazo A+TE y del 85,7% en el brazo TE (mejora del 4,5%). Sin embargo, esta estimación a 36 meses debe interpretarse con cautela debido al número limitado de pacientes (12,2% de los pacientes de la cohorte 1). Abemaciclib redujo el riesgo de recaída a distancia en toda la población y subgrupos preespecificados. Las variables IDFS y DRFS se consideran adecuadas para evaluar la eficacia. Sin embargo, los resultados preeliminares de SG en la cohorte 1 no mostraron diferencias estadísticamente significativas en combinación con hormonoterapia, tras una mediana de seguimiento de 27,7 meses y mediana de seguimiento de los pacientes sin tratamiento de 6,0 meses, el 73,3% de los pacientes había completado 2 años de tratamiento, el 17,4% lo había suspendido y el 8,5% seguían con el tratamiento asignado en el estudio (9).

Los datos de SG son inmaduros, en la cohorte 1 con 90 muertes (3,5%) en el brazo A+TE y 88 muertes (3,4%) en el brazo TE, la HR estimada de SG fue de 1,044 (IC 95%: 0,778; 1,401). Además, se debe considerar que el tiempo de seguimiento sigue siendo relativamente limitado dado el patrón de recaída conocido del cáncer de mama HR+, que impide conocer la magnitud del efecto en las variables IDFS y DRFS desde una perspectiva a más largo plazo y habrá que esperar a los resultados finales de SG para confirmarlo.

Aunque se realizaron varias enmiendas y modificaciones al protocolo del estudio después de iniciada la inclusión de los pacientes en el mismo, no hubo diferencias entre los brazos de tratamiento con respecto a las desviaciones importantes del protocolo y no se considera que hayan tenido impacto en los resultados. Se produjeron desviaciones importantes del protocolo en el 2,3% de los pacientes tratados con A+TE y en el 2,2% de los pacientes tratados con TE.

Los criterios clínico-patológicos de alto riesgo utilizados en el estudio se consideran adecuados ya que identifican pacientes con mal pronóstico y candidatos para terapias adicionales. Los criterios de elegibilidad se consideran adecuados, reflejan la población de pacientes que puede recibir abemaciclib en combinación con TE en práctica clínica. La distribución de pacientes, con respecto a la demografía, las características de la enfermedad y la medicación y la terapia previa se equilibraron entre los grupos de tratamiento (A+TE y TE).

El índice Ki-67 se considera pronóstico del resultado clínico en cáncer de mama en estadios iniciales (30, 31) y predictor de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante o TE (32-34), sin embargo, en práctica clínica muestra alta variabilidad entre observadores y no se ha consensado un valor estándar (35). En el ensayo monarchE, el índice Ki-67 $\geq 20\%$ (6, 9) se analizó de forma estandarizada y centralizada junto con las características clínicopatológicas para identificar los pacientes con un alto riesgo de recurrencia. La IDFS en la población de la cohorte 2 con Ki-67 alto (Ki-67 $\geq 20\%$), que presentaban menor riesgo

que la cohorte 1 según la diseminación del tumor, fue un análisis exploratorio y los pacientes con Ki-67 bajo (Ki-67 $< 20\%$) en la cohorte 1 fue un subgrupo exploratorio (N=1.914). En este subgrupo (cohorte 1, Ki67 bajo), en el primer análisis intermedio de SG, se observaron 62 eventos de IDFS (6,6%) en el brazo A+TE y 86 (8,9%) en el brazo con TE con una HR de 0,704 (IC 95%: 0,506, 0,979). En la cohorte 1, la IDFS en pacientes con Ki-67 $\geq 20\%$ con 104 (10,2%) eventos en el grupo A+TE y 158 (16%) en el grupo TE, la HR fue de 0,626 (IC 95%: 0,488, 0,803), $p = 0,0002$. Aunque estos resultados apoyarían que el índice Ki-67 es un factor pronóstico para la recurrencia en este entorno de tratamiento, no predijo el efecto del tratamiento ya que el beneficio observado con abemaciclib añadido a la TE fue independiente del estado de Ki-67 (9, 17). Este es el primer ensayo de fase III que analiza prospectivamente la utilidad de un umbral de Ki-67 $\geq 20\%$ preespecificado y confirmado centralmente. Los datos de SG también han sido comunicados para los subgrupos de la cohorte 1 determinados por el nivel de Ki-67; así, para la cohorte 1 con Ki-67 $\geq 20\%$, la HR para la SG era de 0,767 (IC 95% 0,511, 1,152) en el IA1 de SG (abril-21). Por el contrario, para la cohorte 1 con Ki-67 $< 20\%$ la HR fue de 1,402 (IC 95%: 0,786, 2,500). Aun con la incertidumbre derivada de la inmadurez de los datos y el carácter no pre-especificado del análisis, esta diferencia justificó para la FDA la restricción de la indicación a la población de alto riesgo (cohorte 1) con Ki-67 $\geq 20\%$. La posible diferencia encontrada en SG no es consistente con lo observado en la variable IDFS: HR 0,663 para pacientes con Ki-67 elevado y 0,626 para aquellas con Ki-67 reducido. Dados los resultados en la cohorte 1 y cohorte 2 con Ki-67 alto, este biomarcador no es predictivo de respuesta a A+TE. Teniendo en cuenta las incertidumbres antes reseñadas, las diferencias encontradas presentan una fiabilidad dudosa para aplicarlas en la práctica clínica (36).

Los resultados IDFS actualizados del primer análisis intermedio de SG de la cohorte 2 mostraron 14 (5,5%) eventos en el brazo A+TE y 15 (5,7%) en el brazo TE, con una HR estimada de 0,986 (IC 95%: 0,475; 2,048). No se ha establecido la eficacia de la combinación A+TE en este subgrupo de pacientes.

Los análisis de subgrupos de IDFS y DRFS en la cohorte 1, además de Ki-67, sugieren un beneficio en los subgrupos predefinidos de tamaño adecuado. Los resultados de los subgrupos en la cohorte 1 para IDFS y DRFS según la TE recibida fueron favorables a la combinación A+TE vs. TE independientemente de la TE principal. Se presentó posible interacción en relación con el estado funcional (ECOG) y el tamaño tumoral. La IDFS a 2 años en pacientes con ECOG 0 (93,0%) es prácticamente igual, incluso mayor, que la que presentan las pacientes con ECOG 1 (89,7%). No hay un estudio similar con el que cotejar los resultados, ya que el ensayo fase III PENELOPE-B, que comparó palbociclib + TE frente a placebo + TE (29), obtuvo resultados negativos en una población similar tras una mediana de seguimiento de 42,8 meses (29), no realizándose análisis de subgrupos por ECOG. La falta de plausibilidad biológica resta fiabilidad a esta observación de un estudio aislado.

Asimismo, se observó un posible menor efecto en pacientes con tumores de 2 cm o más. De nuevo, es un factor no estudiado en el ensayo PENELOPE-B de palbociclib, por lo que no podemos comprobar la consistencia. Teniendo en cuenta, además, la interacción y plausibilidad biológica dudosas, la diferencia según tamaño tumoral no presenta fiabilidad para ser aplicada en la clínica.

Es posible que el beneficio relativo en HR rinda un mayor o menor beneficio neto en pacientes con riesgo de recaída más elevado o más reducido. En concreto, esto se observa en pacientes con receptores de progesterona negativos, que tienen un mayor riesgo de recaída; en ellas, el beneficio neto es el doble que en el resto: 5,8% vs. 2,9% a dos años. Sin embargo, habría que esperar a resultados más maduros para confirmar la diferente magnitud de este beneficio, que de todas formas se mantiene en ambos grupos.

En cuanto a la evaluación de la calidad de vida, aunque las puntuaciones medias y los cambios con respecto a las puntuaciones iniciales parecen similares en ambos brazos de tratamiento para los cuestionarios FACT-B, EACT-ES, EQ-5D-5L y VAS en la población ITT al tratarse de un estudio abierto, los datos presentados deben interpretarse con precaución. Una actualización del estudio monarchE de datos de CVRS informada por el paciente (37), mostró que añadir abemaciclib a la TE resultó en una mayor incidencia de EA de grado ≥ 3 (49,7% A+TE vs. 16,3% TE), principalmente citopenias (p. ej., 19,6% neutropenia), de EAG (13,3% A+TE vs. 8,8% TE) y de interrupciones de abemaciclib y/o TE; estas suspensiones del tratamiento por EA fueron de grado 1/2 (66,8%).

Los eventos tromboembólicos venosos (TEV) fueron mayores con A+TE (2,5%) frente a TE (0,6%); en el brazo abemaciclib, se observó un mayor riesgo de TEV con tamoxifeno que con los inhibidores de la aromataasa (4,3% vs. 1,8%). Los EA informados por los pacientes fueron similares entre los brazos, excepto la diarrea.

En cuanto a los datos de seguridad de monarchE (9), fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de abemaciclib. El perfil de EA de abemaciclib en la población con cáncer de mama en estadios iniciales fue en general similar al observado previamente en la población con cáncer de mama metastásico. Se identificaron nuevas reacciones adversas, cefalea, dispepsia, estomatitis y trastornos de las uñas. La alopecia, prurito, erupción, aumento de ALT y AST fueron menores que las previamente informadas con abemaciclib en pacientes con cáncer de mama metastásico. Los sofocos y artalgias ocurrieron con mayor frecuencia en el brazo de TE que en el brazo de A+TE y fueron más frecuentes en la población con cáncer de mama en estadios iniciales que en los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, probablemente por tratarse de una población más joven (mediana de edad de 51 años). Los EA de grado ≥ 3 más frecuentes ($>2,0\%$) en el grupo A+TE fueron neutropenia, leucopenia, diarrea, linfopenia y fatiga y las causas más frecuentes de EAG fueron las infecciones, los trastornos gastrointestinales, eventos tromboembólicos venosos (EP y TVP) y neumonía. Los EA más frecuentes que llevaron a la suspensión del tratamiento fueron diarrea,

fatiga, neutropenia y leucopenia. La mayoría de los pacientes que requirieron una suspensión o reducción de la dosis después de un EA pudieron continuar con el tratamiento del estudio y la mayoría de los pacientes que suspendieron abemaciclib antes del final del período de tratamiento de 2 años, continuaron recibiendo TE. Los grupos que tuvieron una tasa mayor de discontinuaciones por EA fueron los pacientes ≥ 65 años, estado posmenopáusico (que podría deberse a covariación con edad ≥ 65) y con ECOG ≥ 1 . Ninguna de las muertes se consideró relacionada con el tratamiento del estudio, con la posible excepción de un solo caso notificado como diarrea, en el que la causa de la muerte no estaba del todo clara. En general, los datos de seguridad coincidieron con el perfil de toxicidad conocido de abemaciclib.

El perfil de seguridad observado en los 36 hombres inscritos en el estudio monarchE y tratados fue comparable al de la población general del estudio (9).

El perfil de seguridad de la combinación A+TE en adyuvancia en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales de alto riesgo de recaída se puede considerar aceptable y manejable con las medidas apropiadas, tratamiento de los síntomas y/o modificaciones de dosis (reducciones y/o suspensiones) de acuerdo con el perfil de toxicidad conocido de abemaciclib.

Actualmente no hay otros tratamientos autorizados en la indicación evaluada que no sea la TE, ni estudios publicados que comparen la eficacia de abemaciclib frente a otros iCDK4/6.

Dos estudios de fase III con palbociclib, otro inhibidor de CDK4 y 6, en pacientes con cáncer de mama HR+ y HER2 negativo, PENELOPE-B en enfermedad de alto riesgo de recaída y PALLAS en enfermedad de riesgo intermedio, no obtuvieron resultados favorables con la combinación palbociclib+TE vs. TE en el entono adyuvante en la supervivencia libre de enfermedad invasiva en pacientes con enfermedad invasiva residual después de completar la quimioterapia neoadyuvante (29, 38). Hay en marcha un estudio de fase III NATALEE aleatorizado y abierto para evaluar la eficacia y seguridad de ribociclib (iCDK4/6) con TE frente a TE como tratamiento adyuvante en pacientes con HR+/HER2 negativo en cáncer de mama en estadios iniciales (39).

Los resultados negativos de los ensayos de fase III con palbociclib PENELOPE-B (29) y PALLAS (40) cuestionaron en cierta medida si el impacto de la inhibición de CDK4/6 en el cáncer de mama HR+/HER2- avanzado se trasladaría a la enfermedad en estadios iniciales. Sin embargo los resultados de abemaciclib en combinación con TE han mostrado mejorar la supervivencia libre de enfermedad invasiva y de recaídas a distancia (9), si bien, no es posible una comparación indirecta de los estudios por las diferencias importantes entre ellos y tratarse de fármacos diferentes. En el ensayo PENELOPE-B (29), palbociclib fracasó en mostrar beneficio en una situación y combinación similar a abemaciclib (HR=0,93; IC 95%:0,74, 1,17; p=0,525). La tasa del IDFS a los dos años en el grupo control fue del 88%, lo que muestra que eran

pacientes con un riesgo comparable a las de la cohorte 1 del monarchE (tasa del 89,6%). A diferencia del monarchE, el ensayo PENELOPE-B utilizó el iCDK4/6 durante un año en lugar de dos, presentó un diseño doble ciego e incluyó un menor número de pacientes (n=1.250), lo cual supone menor potencia estadística. Además, todas las pacientes incluidas en el estudio habían recibido neoadyuvancia, ya que era criterio de inclusión (29). En cuanto al ensayo PALLAS (37, 40), en pacientes de menor riesgo, en el análisis final definido por el protocolo, con una mediana de seguimiento de 31 meses, se produjeron eventos de IDFS en el 8,8% y 9,1% de las pacientes que recibieron palbociclib más TE y TE solo, respectivamente, los resultados entre los dos grupos de tratamiento fueron similares (IDFS a los 4 años: 84,2% vs. 84,5%; HR=0,96; IC, 0,81; 1,14; p=0,65) (40).

Dada la reducción sustancial del riesgo de desarrollar enfermedad invasiva, así como la recurrencia a distancia y el mantenimiento del beneficio del tratamiento a lo largo del tiempo con abemaciclib en combinación con TE en el entorno adyuvante del cáncer de mama en estadios iniciales HR+ y HER2 negativo, no se puede descartar un beneficio de supervivencia con datos más maduros, pero esto tendría que ser confirmado con análisis de SG a más largo plazo. El titular de la autorización de comercialización presentará los resultados de eficacia y seguridad para el seguimiento a 5 años, así como los datos de SG en el informe final del estudio monarchE.

CONCLUSIÓN

La adición de abemaciclib a la terapia hormonal estándar en adyuvancia tras una mediana de seguimiento de 27,7 meses, ha demostrado incrementar la supervivencia libre de enfermedad invasiva (HR = 0,680, IC 95%: 0,572, 0,808) y la supervivencia libre de recaída a distancia (HR = 0,669; IC 95%: 0,554, 0,809) respecto a la terapia hormonal estándar (tamoxifeno en mujeres premenopáusicas y hombres e inhibidores de la aromatasa en mujeres postmenopáusicas), estadística y clínicamente significativas, en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales HR+, HER2 negativo y con afectación ganglionar que tienen más riesgo de recaída después de la cirugía (cohorte 1 del ensayo pivotal monarchE). La tasa de IDFS y DRFS a los 24 meses fueron del 92,6 y 94,1% con A+TE, respectivamente y del 89,6% y 91,2% con TE, respectivamente. La gran mayoría de pacientes había recibido quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. El beneficio del tratamiento fue consistente en todos los subgrupos preespecificados.

Los resultados preliminares de SG (variable secundaria) son muy inmaduros y no significativos estadísticamente, (HR = 1,044; IC 95%: 0,778, 1,401). En general, los resultados obtenidos muestran un beneficio modesto pero relevante para la práctica clínica en una población de alto riesgo, y plantean incertidumbres sobre el beneficio a más largo plazo. Habrá que esperar a los resultados de un mayor seguimiento para confirmarlo.

Los datos de seguridad fueron consistentes con el perfil de toxicidad conocido de abemaciclib y fue independiente del tratamiento hormonal concomitante. La diarrea, los eventos tromboembólicos, neumonitis y muertes son las principales preocupaciones en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales tratados con intención curativa. La diarrea fue la reacción adversa notificada con más frecuencia, otras reacciones adversas frecuentes fueron las infecciones, neutropenia, fatiga, leucopenia, náuseas, anemia, dolor abdominal, artralgias y cefaleas, que en general pueden controlarse con modificaciones de dosis. Los efectos adversos más frecuentes que llevaron a suspender el tratamiento con abemaciclib fueron diarrea y fatiga. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento del estudio, con la posible excepción de un solo caso notificado como diarrea. El tratamiento combinado no afectó a la calidad de vida de las pacientes, si bien, el impacto y la aceptabilidad de los efectos adversos en un entorno adyuvante, debe valorarse individualmente.

Con los datos disponibles, los pacientes candidatos al tratamiento con abemaciclib en combinación con hormonoterapia en adyuvancia del cáncer de mama en estadios iniciales, HR+, HER2 negativo, serían aquellos que tienen más riesgo de recaída después de la cirugía, con ≥ 4 ganglios linfáticos axilares positivos (pALN) o con 1-3 pALN (o citología positiva en pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante) y al menos uno de los siguientes criterios: tamaño del tumor ≥ 5 cm (tamaño patológico o, en pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante, medido en pruebas de imagen pre-tratamiento) o grado histológico 3, independientemente del valor de Ki-67. La gran mayoría de pacientes había recibido quimioterapia adyuvante o neoadyuvante; por tanto, el uso de abemaciclib no debería sustituir al uso de quimioterapia. En la selección de pacientes debe tenerse en cuenta que la situación funcional debe ser buena (ECOG 0-1). Además, considerando la toxicidad del tratamiento y los datos de mortalidad, deben excluirse pacientes con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal o comorbilidad cardiovascular relevante y debe evaluarse de forma cuidadosa el balance riesgo-beneficio en pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa.

Abemaciclib en la indicación evaluada se debe tomar de forma continuada hasta dos años, o hasta que la enfermedad recidive o se presente una toxicidad inaceptable.

En la elección del tratamiento se deberá tener en cuenta la sensibilidad prevista a tipos particulares de tratamiento, el beneficio de su uso y sus toxicidades asociadas a corto y largo plazo, así como el estado general de salud del paciente, las comorbilidades y preferencias.

Se debe monitorizar estrechamente la presencia de eventos tromboembólicos con abemaciclib.

En mujeres pre- o perimenopáusicas, el tratamiento debe combinarse con un agonista de LHRH.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de Verzenios® (abemaciclib), en combinación con hormonoterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama en estadios iniciales, positivo para el receptor hormonal (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), con afectación ganglionar o elevado riesgo de recidiva. En mujeres pre o perimenopáusicas, la hormonoterapia con inhibidores de la aromatasas se debe combinar con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).

La elección de abemaciclib deberá tener en cuenta los aspectos indicados en la conclusión de este IPT, incluidas las consideraciones sobre los pacientes candidatos.

REFERENCIAS

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2022. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf.
2. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early Breast Cancer ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30:1194-1220. Disponible en: <https://www.esmo.org/content/download/284512/5623447/1/Clinical-Practice-Guidelines-Slideset-Early-Breast-Cancer.pdf>.
3. Giordano SH. Breast cancer in men. *N Engl J Med*. 2018;378:2311-20.
4. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LAG, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106: dju055. pmid:24777111
5. Ayala de la Peña F, Andrés R, García-Sáenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmau E, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Trasl Oncol*. 2019;21:18-30.
6. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1533-46.
7. Cardoso F, Senkus E, Costa A. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. 2018;29(8):1634-1657.
8. Gómez-Acebo I, Dierssen-Sotos T, Mirones M, Pérez-Gómez B, Guevara M, Amiano P, et al. Adequacy of early-stage breast cancer systemic adjuvant treatment to Saint Gallen-2013 statement: the MCC-Spain study. *Sci Rep*. 2021 Mar 8;11(1):5375. doi: 10.1038/s41598-021-84825-2. PMID: 33686151; PMCID: PMC7970883.
9. European Public Assessment Report (EPAR) de Verzenios® (abemaciclib). Procedure No. EMEA/H/C/004302/II/0013. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/verzenios-h-c-004302-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
10. Barnadas A, Algara M, Córdoba O, Casas A, González M, Marzo M, et al. Recommendations for the follow-up care of female breast cancer survivors: a guideline of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), Spanish Society of General Medicine (SEMERGEN), Spanish Society for Family and Community Medicine (SEMFYC), Spanish Society for General and Family Physicians (SEMG), Spanish Society of Obstetrics and Gynecology (SEGO), Spanish Society of Radiation Oncology (SEOR), Spanish Society of Senology and Breast Pathology (SESPM), and Spanish Society of Cardiology (SEC). *Clin Transl Oncol*. 2018;20:687-94.
11. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH et al. Breast cancer, version 3.2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(6): 691-722. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
12. Denduluri N et al, Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2018; 36:2433.
13. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jul;379(2):111-21.
14. Reinert T, Barrios CH. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. *Ther Adv Med Oncol* 2015;7:304-20.
15. Ficha técnica de Verzenios (abemaciclib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_es.pdf.
16. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020;38:3987-3998.
17. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, Tolaney SM, Shao ZM, Fasching PA, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1571-1581. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.015. Epub 2021 Oct 14. PMID: 34656740.
18. Statistical Analysis Plan I3Y-MC-JPCF (V5) A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib combined with Standard Adjuvant Endocrine Therapy versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone in Patients with High Risk, Node Positive, Early Stage, Hormone Receptor

- Positive, Human Epidermal Receptor 2 Negative, Breast Cancer. NCT03155997. 5-June-2020.
Disponible:
https://www.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/97/NCT03155997/SAP_001.pdf [consulta 16/6/2022].
19. Chappell JC, Turner PK, Pak YA, et al. Abemaciclib inhibits renal tubular secretion without changing glomerular filtration rate. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(5):1187-1195. doi:10.1002/cpt.1296. <https://doi.org/10.1002/cpt.1296>
 20. Dannehl D, Volmer LL, Weiss M, Matovina S, Grischke E-M, Oberlechner E, Seller A, Walter CB, Hahn M, Engler T, Brucker SY, Hartkopf AD. Feasibility of Adjuvant Treatment with Abemaciclib—Real-World Data from a Large German Breast Center. *Journal of Personalized Medicine.* 2022; 12(3):382. <https://doi.org/10.3390/jpm12030382>
 21. Royce M, Osgood C, Mulkey F, Bloomquist E, Pierce WF, Roy A, et al. FDA Approval Summary: Abemaciclib With Endocrine Therapy for High-Risk Early Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40 (11):1155-1162.
 22. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1 (ESMO-MCBS 1.1). *Ann Oncol.* 2017 Oct 1;28(10):2340–66. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-307-1>.
 23. NICE. Abemaciclib for adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive early breast cancer [ID3857]. In development [GID-TA10749]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta810/resources/resource-impact-report-pdf-11139447853>
 24. Giordano SH, Freedman RA, Somerfield MR, and for the Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy Guideline Expert Panel. Abemaciclib With Endocrine Therapy in the Treatment of High-Risk Early Breast Cancer: ASCO Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(3):307-309.
 25. Harbeck N, Rastogi P, Shahir A, et al: Letter to the editor for ‘adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: Updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study.’ *Ann Oncol* 10.1016/j.annonc.2021.10.015 [epub ahead of print on October 28, 2021]
 26. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;386: 1341–52. pmid:26211827
 27. Sparano JA, Gray R, Oktay MH, Entenberg D, Rohan T, Xue X, et al. A metastasis biomarker (MetaSite *Breast*TM Score) is associated with distant recurrence in hormone receptor-positive, HER2-negative early-stage breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2017 Nov 8;3:42. doi: 10.1038/s41523-017-0043-5. PMID: 29138761; PMCID: PMC5678158.
 28. Briceño-Morales X, Sánchez-Castillo O, Velasquez JC, Bonilla González CE, Cervera-Bonilla S, Guzman-AbiSaab L, et al. Hormonoterapia adyuvante en cáncer de mama. Revisión de la Evidencia y Abordaje Terapéutico en el Instituto Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia. *Rev Colomb Cancerol.* Vol. 25 Sup. 1(2021) :130-142.
 29. Loibl S, Marmé F, Martin M, Untch M, Bonnefoi H, Kim SB, et al. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer-The Penelope-B Trial. *J Clin Oncol.* 2021 May 10;39(14):1518-1530. doi: 10.1200/JCO.20.03639. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33793299.
 30. Nitz U, Gluz O, Christgen M, et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165:573-583.
 31. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer.* 2007;96:1504-1513.
 32. Chen X, He C, Han D, et al. The predictive value of Ki-67 before neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncol.* 2017;13:843-857.
 33. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:167-170.
 34. Smith I, Robertson J, Kilburn L, et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:1443-1454.
 35. Polley MY, Leung SC, McShane LM, et al. An international Ki67 reproducibility study. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:1897-1906.
 36. Gil-Sierra MD, Fénix-Caballero S, Abdel Kader-Martin L, Fraga-Fuentes MD, Sánchez-Hidalgo M, Alarcón de la Lastra-Romero C, et al. Checklist for clinical applicability of subgroup analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(3):530-8. DOI: 10.1111/jcpt.13102
 37. Rugo HS, O’Shaughnessy J, Boyle F, Toi M, Broom R, Blancas I, et al. monarchE Committee Members. Adjuvant Abemaciclib Combined with Endocrine Therapy for High Risk Early Breast Cancer: Safety and Patient-Reported Outcomes From the monarchE Study. *Ann Oncol.* 2022 Mar 22:S0923-7534(22)00383-0. doi: 10.1016/j.annonc.2022.03.006. Epub ahead of print. PMID: 35337972.
 38. Mayer EL, Dueck AC, Martin M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021;22:212-222.

39. Slamon DJ, Fasching PA, Patel R, Verma S, Hurvitz SA, Chia SKL, et al. NATALEE: Phase III study of ribociclib (RIBO) + endocrine therapy (ET) as adjuvant treatment in hormone receptor–positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2–negative (HER2–) early breast cancer (EBC). *Journal of Clinical Oncology* 2019. 37:15_suppl, TPS597-TPS597.
40. Gnant M, Dueck AC, Frantal S, Martin M, Burstein HJ, Greil R, et al. PALLAS groups and investigators. Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *J Clin Oncol.* 2022 Jan 20;40(3):282-293. doi: 10.1200/JCO.21.02554. Epub 2021 Dec 7. PMID: 34874182.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Oncología, Subnodo de Ginecología y Mama

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Federación Española de Cáncer de Mama (FECMA), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.

ANEXO

Tabla 1. Resumen de eficacia de la cohorte 1 del ensayo monarchE (corte de datos de 1 de abril de 2021)

monarchE Cohorte 1	Abemaciclib + hormonoterapia (A+TE) N = 2555	Hormonoterapia sola (TE) N = 2565	RAR (IC 95%)*	NNT (IC 95%)*
Supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS)				
Número de pacientes con evento (n, %)	218 (8,5)	318 (12,4)		
Hazard ratio (IC 95%)	0,680 (0,572; 0,808)		3,9% (2,2% a 5,5%)	26 (18 a 46)
Valor-p	< 0,0001			
IDFS a los 24 meses (%; IC 95%)	92,6 (91,4; 93,5)	89,6 (88,3; 90,8)		
Valor-p	0,0003			
Supervivencia libre de recaída a distancia (DRFS)				
Número de pacientes con evento (n, %)	179 (7,0)	266 (10,4)		
Hazard ratio (IC 95%)	0,669 (0,554; 0,809)		3,4% (1,8% a 4,9%)	30 (20 a 55)
Valor-p	< 0,0001			
DRFS a los 24 meses (%; IC 95%)	94,1 (93,2; 95,0)	91,2 (90,0; 92,3)		
Valor-p	0,0002			
Supervivencia global (SG)				
Número de pacientes con evento (n, %)	90 (3,5%)	88 (3,4%)		
HR (IC 95%)	1,044 (0,778; 1,401)			

(*) Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95%. Calculadoras CASPe, SIGN, etcétera

(**) NNT solo se expone en la tabla si $p < 0,05$

Abreviaturas: A+TE = abemaciclib+terapia endocrina; DRFS = supervivencia libre de recaída a distancia; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; IDFS = supervivencia libre de enfermedad invasiva; NNT = número necesario de pacientes a tratar; RAR = diferencia riesgo absoluto; SG: supervivencia global; TE = terapia endocrina.

Fecha de corte de los datos 1 de abril de 2021