INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-404/V1/27102025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ribociclib (Kisqali®) en combinación con un inhibidor de la aromatasa en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama precoz, positivo para el receptor hormonal (HR), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), con elevado riesgo de recaída

Fecha de publicación: 27 de octubre de 2025

Índice

Introducción 1
Ribociclib (Kisqali®) (9) 3
Farmacología (6,9) 3
Eficacia (6,9,10) 4
Ensayo *CLEE11O12301C (NATALEE)* 4
Seguridad 6
Discusión 7
Conclusión 12
Grupo de expertos 14
Referencias 21

Introducción

El cáncer de mama (CM) es una enfermedad neoplásica de una elevada diversidad en términos biológicos y genéticos que se caracteriza por la proliferación descontrolada de células epiteliales en los conductos o lobulillos de la glándula mamaria. La mayoría de los CM son adenocarcinomas, donde el 85 % de los casos se originan en los ductos mamarios y el 15 % del epitelio lobulillar (1–3).

Es el cáncer diagnosticado con mayor frecuencia entre las mujeres de todo el mundo y el segundo más frecuente entre los cánceres de nuevo diagnóstico para ambos sexos. En 2022 se diagnosticaron aproximadamente 2,3 millones de casos nuevos y 666.103 muertes atribuidas a esta enfermedad en todo el mundo. La incidencia del CM varía entre los individuos de diferentes etnias y localizaciones geográficas. En concreto, en el año 2022 la incidencia del CM en Europa fue de 557.532 casos nuevos y 144.439 muertes. En España, se diagnosticaron 34.735 casos nuevos y 6.747 muertes. En hombres, el CM es poco común, con una frecuencia de aproximadamente un 1 % de todos los CM diagnosticados (2,3).

La presentación clínica del CM puede variar desde una masa mamaria palpable e indolora hasta síntomas más avanzados, como cambios en la piel, secreción y retracción del pezón o dolor local, con o sin masa axilar palpable y engrosamiento de la piel mamaria (4).

Existen diferentes factores de riesgo asociados con un aumento del riesgo de desarrollar CM. Los principales factores de riesgo incluyen la predisposición genética, obesidad, sedentarismo, exposición a hormonas exógenas y otros factores del estilo de vida (1,4).

La enfermedad puede clasificarse según los análisis de inmunohistoquímica, considerando la expresión de receptores de progestágenos (RP), receptores de estrógenos (RE) y la sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Según estos tres marcadores se consideran cuatro tipologías de la enfermedad: luminal A y luminal B (expresan receptores hormonales [RH+] con expresión normal de HER2); tipo HER2 (amplificación o sobreexpresión del gen *HER2* [aproximadamente el 45 % de estos son RH+]); y triple negativo (TN) (no expresan ni RH ni HER2). Estos tumores difieren en la expresión de estos marcadores y también en el pronóstico. Los luminales se consideran hormonodependientes dado que expresan receptores hormonales y, en concreto, los luminales A son los de mejor pronóstico. En cambio, los triple negativo no expresan ninguno de estos receptores y son los de peor pronóstico (5,6).

Aproximadamente, el 60-65 % de los casos nuevos de CM son RH+ y se benefician de la terapia endocrina (TE) adyuvante, que reduce el riesgo de recaída y, en última instancia, el fallecimiento por cáncer. Sin embargo, la resistencia a la TE sigue siendo un problema clínico (6).

Casi todos los nuevos casos diagnosticados de CM se encuentran en estadio precoz (CMp), localizados en el tejido mamario y los ganglios linfáticos regionales, y son potencialmente curables mediante resección quirúrgica y varias modalidades de tratamiento. Entre todos los casos de CM RH+, HER2- diagnosticados en mujeres entre 2010 y 2019, el 94,8 % de ellos fueron CMp, de los cuales el 68,9 % localizados en el tejido mamario y 25,9 % tanto en el tejido mamario como en los nódulos linfáticos regionales (6).

El objetivo de tratamiento para los pacientes con CMp es la prevención de las recaídas tanto tempranas como tardías y, por consiguiente, la muerte por CM. La estrategia terapéutica para los pacientes con CMp HR+, HER2- consiste en resección quirúrgica y combinaciones de TE adyuvante, radioterapia y quimioterapia (QT) neoadyuvante y/o adyuvante. Los tratamientos sistémicos normalmente se consideran para pacientes en riesgo de recaída, incluyendo la enfermedad en estadio II y III con un tamaño mayor del tumor y/o metástasis en múltiples nódulos linfáticos regionales, tumor de alto grado y alto puntaje genómico de recaída, o una combinación de estos. Los tratamientos sistémicos adyuvantes han demostrado que reducen las recaídas locorregionales y distales, reducen el riesgo de recaída y de muerte por CM y mejoran la mortalidad a los 15 años.

De acuerdo con las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés) y la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN) (7,8), se recomienda que las mujeres pre y postmenopáusicas con CMp RH+ reciban TE adyuvante. Para las mujeres premenopáusicas y varones, la TE adyuvante estándar consiste en tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa (IA) + agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH). Para las mujeres postmenopáusicas, la TE adyuvante consiste en la administración de un IA (letrozol, anastrozol o exemestano) o tamoxifeno, solo o de forma secuencial.

A pesar de la TE adyuvante, las recaídas son todavía frecuentes y aproximadamente entre el 30-60 % de los pacientes con CM en estadio II y III padecen recaídas de la enfermedad. El mayor riesgo de recaída en los pacientes con CMp RH+, HER2- ocurre durante los 5 primeros años tras el diagnóstico, y todavía más de la mitad de los que recaen experimentan recaídas tardías (≥ 5 años desde el diagnóstico). En las mujeres con CMp RE+ libres de enfermedad tras 5 años de TE adyuvante, el riesgo acumulado de recaída distal a los 20 años es de aproximadamente el 22 % para pacientes sin

metástasis en los nódulos linfáticos y del 31-52 % para aquellos con enfermedad nodular. El riesgo acumulado de muerte por CM a los 20 años según el estado nodular (N0, N1-3, N4-9) es del 15 %, 28 %, 49 %, respectivamente (6).

En combinación con TE, se dispone de abemacicilib y ribociclib, inhibidores del complejo de la quinasa dependiente de ciclina (CDK4/6) indicados para el tratamiento adyuvante del CMp RH+, HER2- con elevado riesgo de recaída. Para aquellos pacientes que además presenten mutaciones germinales en *BRCA1/2*, olaparib es el único fármaco que cuenta con autorización específica para portadores de mutaciones germinales en *BRCA1/2* (ver Tabla A1 del Anexo).

Ribociclib (Kisqali®) (9)

Ribociclib en combinación con un IA está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con CMp, positivo para RH, negativo para HER2, con elevado riesgo de recaída. En mujeres pre o perimenopáusicas, o en hombres, el IA se debe combinar con un agonista de LHRH.

Adicionalmente, ribociclib está indicado para el tratamiento de mujeres con CM localmente avanzado o metastásico positivo para RH, negativo para HER2, en combinación con un IA o fulvestrant como tratamiento hormonal inicial, o en mujeres que han recibido tratamiento hormonal previo. En mujeres pre o perimenopáusicas el tratamiento hormonal se debe combinar con un agonista de LHRH.

Se presenta como comprimidos recubiertos con película de 200 mg de administración oral. Para el tratamiento del CMp, la dosis recomendada de ribociclib es de 400 mg (dos comprimidos recubiertos con película de 200 mg) una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento, lo que completa el ciclo de 28 días (se debe tener en cuenta que la dosis recomendada en CMp es inferior a la recomendada en CM avanzado o metastásico). En pacientes con CMp, ribociclib se debe tomar hasta completar 3 años de tratamiento o hasta que se presente recaída de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Cuando se utiliza en combinación con un IA, este se debe tomar por vía oral una vez al día de forma continuada durante el ciclo de 28 días. En mujeres pre o perimenopáusicas, o en hombres, el IA se debe combinar con un agonista de LHRH.

El manejo de los eventos adversos (EA) graves o no tolerables puede requerir la interrupción temporal de la dosis, una reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con ribociclib. Si se necesita reducir la dosis, se deben seguir las pautas recomendadas en la Ficha Técnica (FT) (9).

Farmacología (6,9)

El complejo de la quinasa dependiente de ciclina (CDK) 4/6 está involucrado en la síntesis de ADN y la progresión del ciclo celular a través de la interacción con la ciclina D1 y la proteína del retinoblastoma (pRb). El CM RE+ parece ser especialmente dependiente de la interacción CDK4/6-ciclina D1/Rb, que, a su vez, se encuentra desregulado en el CM. Por lo tanto, la interacción CDK4/6-ciclina D1/Rb constituye una diana potencial para las terapias dirigidas en CM RH+.

En este contexto, ribociclib es un inhibidor selectivo de CDK 4/6, que da lugar a unos valores de 50 % de inhibición (IC50) de 0,01 (4,3 ng/ml) y 0,039 µM (16,9 ng/ml) en los ensayos bioquímicos, respectivamente. Estas quinasas se activan con la unión a las ciclinas D y desempeñan un papel fundamental en las vías de señalización que conducen a la progresión del ciclo celular y a la proliferación celular. El complejo ciclina D-CDK4/6 regula la progresión del ciclo celular a través de la fosforilación de la pRb.

In vivo, el tratamiento con ribociclib como agente único produjo regresiones tumorales que se correlacionaban con la inhibición de la fosforilación de pRb. En los estudios *in vivo* que utilizaron un modelo de tejido de pacientes con cáncer de mama RE+, las combinaciones de ribociclib y antiestrógenos (letrozol) provocaron una inhibición del crecimiento del tumor con una regresión sostenida del tumor y un retraso en el crecimiento de nuevo del tumor después de interrumpir

la dosis, superior a las de cada sustancia sola. Cuando se administra ribociclib a pacientes también puede ser inmunomodulador, disminuyendo las células T y los niveles relativos de CD3+ en las células T.

Cuando se estudió ribociclib en un panel de líneas celulares de cáncer de mama con estado conocido del RE, ribociclib demostró ser más efectivo en líneas celulares de cáncer de mama con RE+ que en las de RE-. En los modelos preclínicos estudiados hasta ahora, se requirió una pRb intacta para la actividad de ribociclib.

Eficacia (6,9,10)

La autorización de ribociclib para esta nueva indicación se fundamenta en los resultados del estudio principal de fase III *CLEE11O12301C (NATALEE)* (10).

Ensayo *CLEE11O12301C (NATALEE)*

Diseño

El estudio *NATALEE* es un ensayo clínico todavía en curso de fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto, con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de ribociclib con un IA (en adelante TE, pudiendo ser letrozol o anastrozol) frente a un IA por sí solo como tratamiento adyuvante en pacientes con CMp RH+, HER2-. En mujeres premenopáusicas y en hombres se incluyó goserelina al tratamiento.

Se incluyeron mujeres y hombres ≥ 18 años (en el caso de las mujeres, con estado menopáusico conocido); diagnóstico histológicamente confirmado de adenocarcinoma invasivo de mama unilateral, RE y/o RP positivos, HER2 negativo; estadio II-III, independientemente de la afectación nodular; para el estadio IIA sin afectación nodular, debe estar presente un tumor de grado 3 o tumor de grado 2 con perfil genómico de alto riesgo o Ki67 ≥ 20 %; resección quirúrgica completa con márgenes tumorales libres; puntuación ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-1 y considerados elegibles para TE adyuvante durante al menos 60 meses de duración; intervalo QTcF en el cribado < 450 msec; QT neoadyuvante y/o adyuvante completada antes del cribado; y se permitió la TE estándar neoadyuvante y/o adyuvante antes de la participación en el estudio, pero la aleatorización debía tener lugar durante los 12 meses después de la fecha de inicio de la TE.

Como criterios de exclusión, se establecieron los siguientes: tratamiento previo con un inhibidor CDK4/6; tratamiento previo con tamoxifeno, raloxifeno o IA para la reducción del riesgo de CM; terapia de reemplazo hormonal concurrente; tratamiento previo con antraciclinas que exceda las dosis acumuladas especificadas; metástasis distal más allá de los nódulos linfáticos regionales (es decir, estadio IV) o evidencia de recaída tras cirugía curativa; y enfermedad cardíaca clínicamente significativa, no controlada y/o anomalía de la repolarización cardíaca.

Los pacientes fueron aleatorizados a uno de los dos brazos de tratamiento en una ratio 1:1, y se estratificaron según los siguientes factores:

- Estado menopáusico: mujeres premenopáusicas y hombres vs mujeres postmenopáusicas.
- Grupo de estadio anatómico de la octava edición del Comité Conjunto Americano sobre Cáncer (AJCC): grupo de estadio anatómico II vs III.
- QT neo/adyuvante previa: sí vs no.
- Región geográfica: Norteamérica/Europa occidental/ Oceanía vs resto del mundo.

Los pacientes aleatorizados al brazo ribociclib recibieron 400 mg de ribociclib los días 1-21 de cada ciclo de 28 días más TE (2,5 mg diarios de letrozol o 1 mg diario de anastrozol) más 3,6 mg subcutáneos (SC) de goserelina cada ciclo de 28 días. Por otra parte, los pacientes aleatorizados al brazo placebo recibieron placebo más TE (letrozol o anastrozol) más

goserelina. El tratamiento con goserelina solo se administró en mujeres premenopáusicas y hombres aleatorizados en ambos brazos de tratamiento.

Ribociclib y la TE se administraron juntos vía oral aproximadamente a la misma hora cada día con o sin comida. No se permitió el cambio entre los diferentes tipos de TE a excepción de que una toxicidad intolerable, la solicitud del paciente, o cualquier otro evento clínicamente importante requiera un cambio de la TE. Goserelina se administró vía SC únicamente a mujeres premenopáusicas y hombres.

La duración prevista del tratamiento con ribociclib fue de 36 meses, salvo interrupción del tratamiento debido a la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El tratamiento con TE continuó durante al menos 60 meses desde la aleatorización.

Como variable principal se evaluó la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEi) según los criterios de las Definiciones Estandarizadas de los Criterios de Valoración de la Eficacia (STEEP) evaluados por el investigador. Esta variable se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta el primer evento de recaída invasiva local en la mama, recaída invasiva regional, recaída a distancia, CM invasivo contralateral, segundo cáncer invasivo primario no mamario, o muerte por cualquier causa.

Como variables secundarias, se evaluaron las siguientes: supervivencia libre de recaída (SLR; tiempo desde la aleatorización hasta el primer evento de recaída invasiva local, recaída invasiva regional, recaída a distancia o muerte por cualquier causa); supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED; tiempo desde la aleatorización hasta el primer evento de recaída a distancia, segundo cáncer invasivo primario no mamario, o muerte por cualquier causa); supervivencia global (SG; tiempo desde la aleatorización hasta muerte por cualquier causa); calidad de vida; seguridad y tolerabilidad; y características farmacocinéticas.

Se estimó que un total de 500 eventos de SLEi debían proporcionar una potencia de aproximadamente el 93 % y 85 % para un hazard ratio de 0,73 y 0,76, respectivamente. Teniendo en cuenta el reclutamiento previsto, debían aleatorizarse un total de 5.000 pacientes para observar los 500 eventos objetivo aproximadamente a los 44 meses tras la fecha de aleatorización del primer paciente.

Los análisis de las variables principal y secundarias se basaron en el conjunto de análisis completo (FAS), que incluyó a todos los pacientes aleatorizados. Se planificaron 3 análisis intermedios (el primero para determinar futilidad y el segundo y tercero como análisis de superioridad de eficacia [fracción de información del 40 %, 70 % y 85 %, respectivamente]) y un análisis final tras aproximadamente 500 eventos de SLEi documentados. Para controlar el error de tipo I entre los análisis intermedios y final de la variable principal se utilizó la función de gasto alfa de Lan-DeMets, a un nivel de significancia unilateral de 2,5 %. No se controló el error tipo I para ninguna de las variables secundarias.

Resultados

Se incluyeron 5.101 pacientes, de los cuales 2.549 fueron aleatorizados al brazo ribociclib + TE y 2.552 al brazo TE. Entre estos, 1.125 pacientes (44,1 %) del brazo ribociclib + TE y 1.128 (44,2 %) del brazo TE eran mujeres premenopáusicas y hombres, de los cuales 1.101 (43,2 %) y 1.066 (41,8 %) recibieron tratamiento con goserelina, respectivamente.

Los pacientes que se incluyeron en este estudio tenían una mediana de edad de 52 años (intervalo 24 a 90). El 15,2 % de los pacientes tenían 65 años o mayores, incluyendo 123 pacientes (2,4 %) de 75 años o mayores. El 99,6 % de los pacientes incluidos eran mujeres y 0,4 % hombres. Los pacientes incluidos eran caucásicos (73,4 %), asiáticos (13,2 %) y negros o americano africanos (1,7 %). Todos los pacientes presentaban un estado funcional ECOG de 0 o 1. En cuanto al estadio anatómico, el 59,6 % de las pacientes estaban en estadio III, el 20,5 % en estadio IIB y el 19,6 % en estadio IIA. Respecto a la afectación ganglionar tras cirugía, el 15,6 % no presentaban afectación ganglionar (N0), el 41,2 % de las pacientes tenían 1-3 ganglios afectos (N1), y el 43 % de las pacientes presentaban más de 4 ganglios afectos (N2 o N3) (6,9,11).

En conjunto, el 44,6 % y 84,5 % de los pacientes habían recibido tratamiento antineoplásico previo en el contexto neoadyuvante y adyuvante, respectivamente, previos a la entrada en el estudio. El 88,2 % de los pacientes en el brazo ribociclib + TE y el 88,0 % del brazo TE habían recibido QT previa, de los cuales los taxanos fueron los más frecuentes (84,2 % y 83,5 %, respectivamente). El 71,6 % de los pacientes del brazo ribociclib + TE y el 70,6 % del brazo TE habían recibido TE previa, siendo los IA los más frecuentes en ambos brazos (62,8 % y 62,4 %, respectivamente). La mediana de duración de la TE previa fue de 2,8 meses (intervalo de 0 a 16) en el brazo ribociclib + TE y 2,9 meses (0 a 54) en el brazo TE. El 89,9 % de los pacientes del brazo ribociclib + TE y 90,2 % del brazo TE había recibido radioterapia previa, y la mediana de tiempo desde el final de la última radioterapia fue de 2,3 meses (intervalo de 0 a 14) en ambos brazos de tratamiento. Todos los pacientes, a excepción de un paciente en el brazo ribociclib + TE, habían sido sometidos a cirugía de cáncer de mama previa, con una mediana de tiempo desde la última cirugía de 7,9 meses (0 a 18) en el brazo ribociclib + TE y 7,8 meses (0 a 21) en el brazo TE.

Con respecto a los resultados observados para la variable principal de SLEi, el análisis principal se fundamenta en los datos procedentes del análisis intermedio 3 (11 de enero de 2023), tras 426 eventos de SLEi y una mediana de seguimiento de 27,7 meses (intervalo de 0 a 45 meses). A tal fecha, el 20,2 % de los pacientes del brazo ribociclib + TE habían completado los 36 meses (3 años) de tratamiento con ribociclib, y 57,4 % habían completado 24 meses de tratamiento. Se observó una mejoría estadísticamente significativa en la SLEi a favor del brazo ribociclib + TE, con un hazard ratio (HR) de 0,748 (intervalo de confianza al 95 % [IC 95 %]: 0,618; 0,906; valor *p* unilateral=0,0014). No se alcanzó la mediana de tiempo hasta SLEi en ninguno de los dos brazos de tratamiento. La tasa de SLEi a los 3 años fue de 90,4 % (IC 95 %: 88,6; 91,9) en el brazo ribociclib + TE y de 87,1 % (IC 95 %: 85,3; 88,8) en el brazo TE, reflejando un beneficio absoluto del 3,3 % a favor de ribociclib + TE.

A fecha del análisis final (21 de julio de 2023), se produjeron un total de 509 eventos de SLEi tras una mediana de seguimiento de 33,3 meses (intervalo de 0 a 51 meses). Para entonces, el 42,8 % de los pacientes habían completado el tratamiento de 3 años con ribociclib. Los resultados del análisis final fueron consistentes con los del análisis principal (HR: 0,749; IC 95 %: 0,628; 0,892; valor *p* unilateral=0,0006), y no se alcanzó la mediana de tiempo hasta SLEi en ninguno de los dos brazos. La tasa de SLEi a los 3 años fue de 90,7 % (IC 95 %: 89,3; 91,8) en el brazo ribociclib + TE y de 87,6 % (IC 95 %: 86,1; 88,9) en el brazo de TE, reflejando un beneficio absoluto del 3,1 % a favor de ribociclib + TE.

El resumen de los resultados de eficacia se encuentra recogido en las Tablas A2 y A3 del Anexo de este Informe.

Seguridad

Los datos sobre la seguridad de ribociclib en esta indicación proceden del estudio *NATALEE*, y se basan principalmente en los datos obtenidos a fecha 21 de julio de 2023. En dicha fecha, el 69,4 % de los pacientes habían completado al menos dos años de tratamiento con ribociclib, de los cuales un 42,8 % habían completado al menos tres años de tratamiento. La mediana de duración de la exposición a ribociclib fue de 32,9 meses (intervalo de 0 a 37), y la mediana de duración de la exposición a TE fue de 36,0 meses (0 a 54) en el brazo ribociclib + TE y de 35,9 meses (0 a 54) en el brazo TE. La mediana de duración de la exposición a goserelina fue de 33,8 meses (0 a 52) en el brazo ribociclib + TE y de 31,3 meses (0 a 52) en el brazo TE. Todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de ribociclib o TE fueron incluidos en el conjunto de análisis de seguridad (97,4 %).

El 98 % de los pacientes del brazo ribociclib + TE y el 87,8 % de los pacientes del brazo TE notificaron al menos un EA durante el estudio. Los EA notificados con mayor frecuencia en el brazo ribociclib + TE y el brazo TE fueron neutropenia (41,5 % vs 3,0 %, respectivamente), artralgia (37,3 % vs 43,3 %), disminución del recuento de neutrófilos (24,1 % vs 1,7 %), náuseas (23,3 % vs 7,8 %) y cefalea (22,8 % vs 17,0 %).

En conjunto, el 93,8 % de los pacientes del brazo ribociclib + TE y el 64,1 % de los pacientes del brazo TE notificaron EA posiblemente relacionados con el tratamiento.

Se notificaron EA de grado 3 en el 57,9 % y 17,4 % de los pacientes del brazo ribociclib + TE y el brazo TE, respectivamente, mientras que un 5,3 % y 1,6 %, respectivamente, notificaron EA de grado 4. Un 0,4 % y 0,2 %, respectivamente, notificaron EA de grado 5 (EA con desenlace mortal). Los EA de grado ≥ 3 notificados con mayor frecuencia en el brazo ribociclib + TE fueron neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos, aumento de ALT, aumento de AST, disminución de leucocitos y leucopenia.

El 14,1 % de los pacientes del brazo ribociclib + TE y el 10,5 % de los pacientes del brazo TE notificaron EA graves. Los EA graves notificados con mayor frecuencia en el brazo ribociclib + TE fueron neumonía (0,6 %), tromboembolismo pulmonar (0,6 %) y disnea (0,5 %).

Un total de 3,3 % y 3,6 % de los pacientes fallecieron durante el estudio en el brazo ribociclib + TE y el brazo TE, respectivamente. La causa principal de muerte en ambos brazos de tratamiento fue la progresión/recaída de la enfermedad (2,3 % vs 3,0 %, respectivamente). El 0,6 % y 0,2 %, respectivamente, fallecieron debido a EA.

Se notificaron interrupciones del estudio debidas a EA en un 20,8 % de los pacientes del brazo ribociclib + TE y en un 5,5 % de los pacientes del brazo TE. En el brazo ribociclib + TE, los más frecuentes fueron el aumento de ALT, aumento de AST, artralgia, fatiga, neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos y náuseas. Se notificaron interrupciones del tratamiento con ribociclib y reducciones de dosis de ribociclib debidas a EA en 19,5 % y 22,8 % de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo de las interrupciones de ribociclib y primera reducción de dosis de ribociclib debidas a EA fue de 4,17 meses y 3,15 meses, respectivamente.

Como EA de especial interés, destacan la mielosupresión, toxicidad hepatobiliar, prolongación del intervalo QT y toxicidad reproductiva como riesgos importantes identificados, y la toxicidad renal como riesgo potencialmente importante. Dentro de los EA de mielosupresión, destaca la neutropenia, seguida de leucopenia, anemia y trombocitopenia. Con respecto a los EA de neutropenia (neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos, neutropenia febril y granulocitopenia), el 62,5 % de los pacientes del brazo ribociclib + TE y el 4,6 % de los pacientes del brazo TE notificaron EA. Se notificaron con más frecuencia EA de toxicidad hepatobiliar en el brazo ribociclib + TE vs el brazo TE (26,4 % vs 11,2 %, respectivamente). Dentro de estos, los más frecuentes fueron el aumento de ALT (19,5 % vs 5,6 %, respectivamente) y el aumento de AST (16,9 % vs 5,7 %). En cuanto a la prolongación del intervalo QT, se notificaron por un 5,3 % vs 1,4 % de pacientes de los brazos ribociclib + TE y TE sola, respectivamente. Los EA de toxicidad reproductiva se notificaron por un 1,3 % de los pacientes del brazo ribociclib + TE vs 1,1 % del brazo TE. En total, se notificaron EA de toxicidad renal por un 6,0 % y 2,4 % de pacientes del brazo ribociclib + TE y TE sola, respectivamente, notificándose principalmente un aumento de la creatinina en sangre.

Discusión

La eficacia y seguridad de ribociclib en combinación con un IA en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama precoz, RH+, HER2-, con elevado riesgo de recaída, se fundamenta en los resultados del estudio *NATALEE*, ensayo clínico de fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico y todavía en curso. En este estudio, se evaluó ribociclib + TE vs TE sola en mujeres y hombres adultos con CMp en estadio II (excluyendo los pacientes con bajo riesgo de recaída) y estadio III.

Las características basales y demográficas estuvieron bien balanceadas entre ambos brazos de tratamiento, y la mediana de edad (52,0 años) y la distribución entre ambos sexos (99,6 % mujeres, 0,4 % hombres) fue idéntica en ambos brazos. Sumado a ello, las terapias previas (incluyendo QT previa, TE, radioterapia y cirugía) fueron comparables entre ambos brazos de tratamiento.

En el análisis principal, los resultados de la variable principal de eficacia mostraron una mejora estadísticamente significativa en la SLEi a favor de ribociclib + TE vs TE, con un HR=0,748 (IC 95 %: 0,618; 0,906; valor *p* unilateral=0,0014). No se alcanzó la mediana de tiempo hasta SLEi en ninguno de los dos brazos de tratamiento, pero de forma general, la

probabilidad de SLEi libre de evento siguió siendo mayor en el brazo ribociclib + TE. Dado que se trata de un tratamiento adyuvante en una población con un pronóstico general favorable (SG esperada prolongada), se considera más relevante comparar la diferencia absoluta entre ambos brazos de tratamiento en lugar de las medianas. A este respecto, la mejora absoluta en la SLEi a los 3 años fue de 3,3 % a favor de ribociclib + TE (tasa de SLEi a los 3 años del 90,4 % en el brazo ribociclib + TE y 87,1 % en el brazo TE). Sin embargo, debido al limitado número de pacientes que habían completado los tres años de tratamiento con ribociclib (20,2 %), la mejora en la SLEi a los 3 años debe interpretarse con cautela.

En el análisis final, con una mediana de seguimiento adicional de 6,3 meses (mediana total de 33,3 meses), se observó una mejora estadísticamente significativa en la SLEi a favor de ribociclib + TE vs TE (HR: 0,749; IC 95 %: 0,628; 0,892; valor *p* unilateral=0,0006) y una mejora absoluta en la SLEi de 3,1 %. A tal fecha, el 42,8 % de los pacientes habían completado el tratamiento de 3 años con ribociclib y el 78,3 % de los pacientes habían suspendido el tratamiento con ribociclib. Los resultados de un análisis exploratorio tras 4 años de seguimiento (mediana de seguimiento de 44,2 meses) con todos los pacientes habiendo finalizado el tratamiento con ribociclib + TE muestran un beneficio absoluto en SLEi de 4,9 % en toda la población a favor de ribociclib + TE (12).

Se observaron resultados consistentes entre los diferentes subgrupos, aunque no se realizó un contraste de hipótesis estadístico formal. A pesar de que estos análisis de subgrupos deben interpretarse con cautela, los datos no plantean problemas respecto a la eficacia de ribociclib en ninguno de estos subgrupos. En concreto para los subgrupos de estadio anatómico, el bajo número de eventos en cada uno de los subestadios limita la interpretación de los resultados, pero en conjunto no se observaron diferencias visibles en la eficacia de ribociclib entre los estadios II y III.

Con respecto a las variables secundarias, a pesar de haber mostrado resultados a favor de ribociclib + TE, no se controló el error de tipo I para ninguna de ellas y los resultados de SG en el análisis final todavía fueron inmaduros. En cuanto a los resultados notificados por los pacientes (PRO, por sus siglas en inglés), se debe tener en cuenta que se trata de un estudio abierto y que los pacientes respondieron los cuestionarios el primer día de cada tercer ciclo de tratamiento (es decir, tras una semana sin ribociclib). Por todo ello, estos resultados deben interpretarse con cautela.

A pesar de las incertidumbres que quedan por resolver, la escala ESMO-MCBS v1.1 para nuevas terapias con intención curativa ha clasificado ribociclib en la categoría A, lo que se considera como beneficio clínico sustancial (13,14). Con el objetivo de caracterizar mejor el perfil de eficacia de ribociclib en esta indicación, el titular de la autorización de comercialización (TAC) deberá proporcionar los resultados de SLEi y SG tras 5 años de seguimiento como medida postautorización.

Con respecto al perfil de seguridad de ribociclib, el 98 % de los pacientes del brazo ribociclib + TE vs el 87,8 % de los pacientes del brazo TE notificaron al menos un EA durante el estudio. Los EA para los cuales la frecuencia para el brazo ribociclib + TE supera la frecuencia para el brazo TE fueron neutropenia, infecciones, náuseas, cefalea, fatiga, leucopenia, y pruebas de la función hepática anormales. Los EA de grado ≥ 3 notificados con mayor frecuencia en el brazo ribociclib + TE fueron neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos, aumento de ALT, aumento de AST, disminución de leucocitos y leucopenia, y los EA graves notificados con mayor frecuencia en este mismo brazo fueron neumonía, tromboembolismo pulmonar y disnea. Un total de 3,3 % y 3,6 % de los pacientes fallecieron durante el estudio en el brazo ribociclib + TE y el brazo TE, respectivamente, siendo la causa principal de muerte en ambos brazos de tratamiento la progresión/recaída de la enfermedad.

Como EA de especial interés, destaca la mielosupresión, más concretamente neutropenia. Otros EA de especial interés son la toxicidad hepatobiliar (aumento de ALT y AST), prolongación del intervalo QT, toxicidad reproductiva, y la toxicidad renal (aumento de creatinina en sangre). Estos EA se consideran manejables con las medidas de minimización de riesgos recogidas en FT (modificaciones de dosis). En los resultados del análisis exploratorio a 4 años, los EA de especial interés se mantuvieron con un porcentaje similar a los presentados previamente, siendo el EA más frecuente la neutropenia (neutropenia + disminución del recuento de neutrófilos), notificándose por el 62,8 % de los pacientes del brazo ribociclib + TE y el 4,5 % de los pacientes del brazo TE. Con respecto a la toxicidad hepatobiliar, se presentó en un

26,7 % en el brazo ribociclib + TE vs 11,4 % en el brazo TE. Estos datos muestran un patrón de toxicidad en los primeros meses ya conocido (12).

Además, la disminución de dosis no afectó la eficacia de ribociclib independientemente del momento en que tuviera lugar. La dosis media del estudio fue de 333,7 mg (6,11).

El perfil de seguridad en CMp se encuentra en general en línea con el previamente establecido para ribociclib en combinación con TE en pacientes con CM avanzado (CMa), siendo además los EA de prolongación del intervalo QTc y neutropenia dosis dependientes (15). Sin embargo, se deben tener en cuenta las diferencias existentes en el diseño de los estudios, las poblaciones, contexto de la enfermedad, terapias previas, comorbilidades, factores de riesgo, dosis inicial y duración de la exposición. Adicionalmente, no se han identificado nuevos problemas de seguridad.

Como se comentaba anteriormente, el tratamiento actual de las pacientes con CMp RH+, HER2- se individualiza en base al estadio y biología del tumor, el estado menopáusico y las diferentes terapias disponibles, incluyendo TE, QT y terapias dirigidas. Para las mujeres premenopáusicas y varones, la TE adyuvante estándar consiste en tamoxifeno o un IA + LHRH. La LHRH combinada con un IA o tamoxifeno reduce la probabilidad de recaída y mejora la SG en comparación con la terapia con tamoxifeno solo. A su vez, la LHRH junto con IA reduce las recaídas en mayor medida en comparación con LHRH + tamoxifeno. Para las mujeres postmenopáusicas, la TE adyuvante consiste en la administración de un IA (letrozol, anastrozol o exemestano) o tamoxifeno, solo o de forma secuencial. Los IA, utilizados al inicio o secuencialmente tras 2-3 años de tamoxifeno, proporcionan un riesgo de recaída menor que tamoxifeno por sí solo, especialmente en CMp de estadio elevado (6,8).

Sumado a ello, a fecha de redacción de este informe se dispone de dos terapias dirigidas utilizadas en combinación con TE e indicadas en el tratamiento del CMp, RH+, HER2- de alto riesgo:

- Abemaciclib en combinación con hormonoterapia, indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con CMp, RH+, HER2-, con afectación ganglionar y elevado riesgo de recaída (16).
- Olaparib en monoterapia o en combinación con TE, indicado en el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con CM temprano, HER2-, de alto riesgo, con mutaciones germinales en *BRCA1/2* y que hayan recibido previamente tratamiento con QT neoadyuvante o adyuvante (17).

La eficacia y seguridad de abemaciclib en combinación con hormonoterapia adyuvante se evaluó en el ensayo clínico *monarchE* (18,19), un estudio fase III aleatorizado, abierto, de dos cohortes, en mujeres y hombres con CMp, RH+, HER2-, con afectación ganglionar o elevado riesgo de recaída. El elevado riesgo de recaída en la cohorte 1 se definió por las características clínicas y patológicas: ≥ 4 pALN (ganglios linfáticos axilares positivos, pALN, por sus siglas en inglés), o 1-3 pALN y al menos uno de los siguientes criterios: tamaño del tumor ≥ 5 cm 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 (≥ 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 (20).

Se aleatorizaron un total de 5637 pacientes en una ratio 1:1 para recibir durante 2 años abemaciclib 150 mg dos veces al día + TE, o TE sola (la TE fue a elección del investigador, pudiendo ser letrozol, anastrozol, exemestano o tamoxifeno). La aleatorización se estratificó por quimioterapia previa, estado menopáusico y región. Una vez finalizado el periodo de tratamiento del estudio, en ambos brazos de tratamiento, los pacientes continuaron recibiendo TE adyuvante durante una duración acumulada de al menos 5 años y hasta 10 años, si se consideraba clínicamente apropiado. A las mujeres pre y perimenopáusicas y a los hombres, se les administró agonistas de LHRH cuando estaba clínicamente indicado. Entre los 5637 pacientes aleatorizados, 5120 se reclutaron en la cohorte 1, lo que representa el 91 % de la población ITT y un 9 % en la cohorte 2. En la cohorte 1, los datos demográficos de los pacientes y las características iniciales del tumor estaban equilibrados entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad de los pacientes reclutados fue de aproximadamente 51 años (rango, 22-89 años), el 15 % de los pacientes tenían 65 años o más, el 99 % eran mujeres, el

71 % eran caucásicos, el 24 % eran asiáticos y el 5 % otros. El 43 % de las pacientes eran pre o perimenopáusicas. La mayoría de los pacientes recibieron quimioterapia previa (36 % neoadyuvante, 62 % adyuvante) y radioterapia previa (96 %). La TE inicial que recibieron los pacientes incluyó letrozol (39 %), tamoxifeno (31 %), anastrozol (22 %) o exemestano (8 %). En el momento de la cirugía, el 65 % de los pacientes tenía 4 o más ganglios linfáticos positivos, el 41 % tenía un tumor Grado 3 y el 24 % tenía un tamaño tumoral anatomopatológico de ≥ 5 cm. La variable principal de eficacia fue la SLEi en la población ITT, y como variables secundarias se evaluaron la supervivencia libre de recaída a distancia (SLRD), SG y la seguridad (16,18).

En el análisis preliminar planificado en la población ITT (con fecha de corte 16 de marzo de 2020; mediana de seguimiento de aproximadamente 15,5 meses en ambos brazos), la variable principal del estudio mostró una mejora estadísticamente significativa a favor de abemaciclib + TE (HR= 0,747; IC 95 %: 0,598; 0,932; p = 0,00957). En un análisis posterior en la población ITT (con fecha de corte 1 de abril de 2021; mediana de seguimiento de 27,1 meses), el HR para la SLEi fue de 0,696 (IC 95 %: 0,588; 0,823; p=0,00002), siendo estadísticamente significativo. En tal fecha, y tras una mediana de seguimiento de 27,7 meses, un análisis de la cohorte 1 no especificado en el protocolo final mostró un HR para la SLEi de 0,680 (IC 95 %: 0,572; 0,808). Esta magnitud del efecto se consideró clínicamente relevante. Con respecto a los resultados de la SG, en el análisis intermedio realizado a fecha 1 de abril de 2021 en la cohorte 1 los resultados fueron inmaduros, con un HR de 1,044 (IC 95 %: 0,778; 1,401) (16,18–21).

Con una mediana de seguimiento de 4,5 años, y un 80 % de pacientes con un seguimiento de al menos 2 años tras la finalización del periodo de tratamiento, abemaciclib + TE adyuvante se asocia con un beneficio mantenido en SLEi. Este beneficio no sólo se mantiene, sino que aumenta con un mayor seguimiento, con un beneficio en SLEi para la cohorte 1 del 3,2 % a los 2 años, 5,1 % a 3 años, 6,4 % a 4 años y 7,9 % a 5 años. Los datos de SG en la cohorte 1 son aún inmaduros y la diferencia entre ambos brazos no alcanza todavía la significación estadística (HR=0,894, IC 95 % 0,738; 1,084) (22,23).

Con respecto al perfil de seguridad de abemaciclib, los EA notificados con mayor frecuencia en el brazo abemaciclib + TE fueron diarrea, neutropenia y fatiga, mientras que en el brazo TE fueron artralgia, sofocos y fatiga. Como EA de especial interés se notificaron neutropenia, infecciones, diarrea, eventos hepáticos, enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis y eventos tromboembólicos venosos. Durante el periodo de seguimiento a largo plazo no se identificaron nuevos problemas de seguridad (18,20,22).

Aunque la expresión de la indicación aprobada (pacientes con afectación ganglionar y alto riesgo de recaída) podría incluir a ambas cohortes, el uso propuesto para abemaciclib 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, por lo que la autorización se concedió para la amplia subpoblación de la cohorte 1 (16,21).

Ribociclib y abemaciclib han demostrado su eficacia y seguridad en CMp, RH+, HER2-. Sin embargo, no se dispone de comparaciones directas o indirectas entre ambos tratamientos. Ante la ausencia de estos datos comparativos, cabe destacar las diferencias notables que existen entre los estudios *NATALEE* y *monarchE*, respectivamente. Las más relevantes son la duración del tratamiento experimental (3 y 2 años, respectivamente), la mediana de seguimiento (a fecha de redacción de este informe, se dispone de datos hasta 44,2 y 54 meses, respectivamente) la TE (abemaciclib está indicado en combinación con IA o tamoxifeno, mientras que ribociclib está indicado en combinación con IA no esteroideos), los pacientes incluidos (el estudio *NATALEE* incluyó pacientes N0 y con características de alto riesgo adicionales, mientras que el estudio *monarchE* no incluyó a pacientes sin afectación ganglionar) y sus perfiles de seguridad cuantitativamente similares pero cualitativamente distintos (destacando los EA de diarrea con abemaciclib, y neutropenia con ribociclib). Aunque ambos tratamientos han demostrado su eficacia y seguridad, presentan una toxicidad considerable teniendo en cuenta que se trata de un contexto preventivo. Por ello, se debe garantizar la optimización del tratamiento de soporte y realizar los ajustes de dosis necesarios en caso de EA, con el fin de asegurar la adherencia al tratamiento. En la práctica clínica también deben tenerse en cuenta las posibles interacciones con otros

medicamentos. Abemaciclib muestra significativamente menos interacciones farmacológicas en comparación con ribociclib (10,23–26).

Por otra parte, en aquellas pacientes con CMp, HER2- y mutaciones germinales en *BRCA1/2,* olaparib está autorizado específicamente para el tratamiento adyuvante de esta subpoblación. La eficacia y seguridad de olaparib en pacientes con CMp HER2-, de alto riesgo, que tiene mutaciones germinales en *BRCA1/2* y que habían completado el tratamiento local definitivo y la QT neoadyuvante o adyuvante se evaluó en el ensayo clínico *OlympiA* (27), ensayo multicéntrico de fase III, aleatorizado, doble ciego, de brazos paralelos, controlado con placebo. Las pacientes debían haber completado al menos 6 ciclos de QT neoadyuvante o adyuvante que contenía antraciclinas, taxanos o ambos. Se permitió el tratamiento previo con platino para cánceres previos (e.j. ovario) o como adyuvante o neoadyuvante para el CM. Las pacientes con CMp de alto riesgo se definieron de la siguiente manera:

- Pacientes que recibieron QT neoadyuvante previa: los pacientes con CM TN o CM RH+ debían haber tenido cáncer invasivo residual en la mama y/o en los ganglios linfáticos resecados (sin respuesta completa patológica) en el momento de la cirugía. Además, los pacientes con CM RH+ debían haber tenido una puntuación de CPS y EG ≥3 en función del estadio clínico anterior al tratamiento y el estadio patológico posterior al tratamiento (CPS), el estado del RE y el grado histológico (EG).
- Pacientes que han recibido QT adyuvante previa: los pacientes con CM TN debían haber tenido enfermedad con ganglios positivos o enfermedad con ganglios negativos con un tumor primario ≥2 cm; los pacientes RH+, HER2- debían haber tenido ≥4 ganglios linfáticos positivos confirmados patológicamente.

Los pacientes fueron aleatorizados en una ratio 1:1 para recibir olaparib 300 mg (2 comprimidos de 150 mg) dos veces al día (n=921) o placebo (n=915). La aleatorización se estratificó según el estado del receptor hormonal (RH+/HER2- frente a TN), por quimioterapia previa neoadyuvante frente a quimioterapia adyuvante y por el uso previo de platino para el cáncer de mama actual (sí frente a no). El tratamiento se continuó hasta un 1 año, o hasta recidiva de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes con tumores RH+ también recibieron TE. La variable principal del estudio fue la SLEi, mientras que las variables secundarias incluyeron la SLED, SG y seguridad.

La mediana de edad fue de 42 años. El 67 % de los pacientes eran blancos, el 29 % asiáticos y el 2,6 % negros. El 0,2 % de los pacientes del brazo olaparib y 0,4 % del brazo placebo eran hombres. El 61 % de las pacientes eran premenopáusicas. El 89 % de los pacientes tenían un estado funcional ECOG 0 y el 11 % ECOG PS 1. El 82 % de los pacientes eran TN y el 18 % eran RH+. El 50 % de los pacientes había recibido tratamiento neoadyuvante previo y el 50 % había recibido QT adyuvante previa. El 94 % de los pacientes recibió antraciclina y taxanos. El 26 % de los pacientes en general había recibido platino previamente para el CM. En los brazos de olaparib y placebo, el 87 % y el 92 % de los pacientes RH+ recibieron TE concomitante, respectivamente, y, en general, el 89,5 % de los pacientes RH+ recibieron TE, que incluía letrozol (23,7 %), tamoxifeno (40,9 %), anastrozol (17,2 %) o exemestano (14,8 %) (17).

Los resultados del primer análisis intermedio mostraron una mejora en la SLEi respecto a placebo. Tras una mediana de seguimiento de 2,5 años la HR en la población ITT fue de 0,58 (IC 99,5 %: 0,41; 0,82, p = 0,0000073), estadísticamente significativa. La diferencia en la proporción de pacientes sin enfermedad invasiva a los 3 años fue de 8,8 puntos porcentuales (IC 95 %: 4,5; 13,0) entre los brazos de tratamiento, a favor de olaparib. Esta mejora de SLEi observada se considera clínicamente significativa. Los análisis descriptivos actualizados de SLEi basados en datos más maduros (con una mediana de seguimiento de 3,5 años) realizados en el momento del segundo análisis intermedio de SG preespecificado fueron consistentes (HR 0,63; IC 95 %: 0,50; 0,78). En cuanto a la SG, en el primer análisis intermedio no alcanzó el límite preespecificado de significación estadística (HR 0,68; IC 99 %: 0,44; 1,05; p = 0,02), si bien, los resultados actualizados del segundo análisis intermedio planificado tras una mediana de duración del seguimiento de 3,5 años, mostraron una HR de 0,68 (IC 98,5 %: 0,47; 0,97, p=0,0091), con mayor proporción de pacientes vivos en el brazo de olaparib vs. placebo a los 3 años (92,8 % vs. 89,1 %) y a los 4 años (89,8 % vs. 86,4 %). En un análisis preespecificado llevado a cabo aproximadamente 5 años después de la aleatorización del último paciente, con una mediana de seguimiento de

6,2 años en el brazo olaparib y 6,1 años en el brazo placebo, olaparib continuó demostrando una mejora sostenida en la SG frente a placebo, el beneficio absoluto en SG se sitúa en 4,3 puntos porcentuales (87,5 % vs 83,2 %; HR 0,72; IC 95 %: 0,54; 0,97) consolidando el impacto sostenido del tratamiento adyuvante con olaparib. Si bien el bajo número de pacientes en el subgrupo RH+ (18 %) genera incertidumbre en los resultados en este grupo diferenciado (17,27–29).

Con respecto al perfil de seguridad, los EA notificados con mayor frecuencia en el brazo olaparib fueron náuseas, fatiga y anemia, entre otros, y como EA de especial interés destacan la neumonitis, el síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (MDS/AML) y nuevas neoplasias malignas primarias (NPM), sin presentarse un porcentaje mayor de estos EA de especial interés en el brazo olaparib en comparación del brazo placebo.

Actualmente no se dispone de comparaciones directas o indirectas entre ribociclib y olaparib en CMp RH+, HER2-. Adicionalmente, las poblaciones incluidas en el estudio *NATALEE* y *OlympiA* difieren entre sí, ya que el tratamiento con olaparib requiere de la confirmación de una mutación germinal en *BRCA1/2,* mientras que el tratamiento con ribociclib no requiere de la presencia de mutaciones germinales en *BRCA1/2*. Cabe destacar que la inclusión de pacientes en el estudio *NATALEE* no estuvo condicionada ni estratificada por el estatus de mutación *BRCA1/2*, por lo que no existe evidencia específica sobre la eficacia de ribociclib en esta subpoblación. Sumado a ello, existen otras características diferenciales entre ambos tratamientos, tales como la duración del tratamiento (3 años ribociclib vs 1 año olaparib, respectivamente), la definición de alto riesgo de recaída y la TE (olaparib puede administrarse en combinación con IA o tamoxifeno, mientras que ribociclib está indicado en combinación con IA no esteroideos).

Guías de práctica clínica como la ESMO (8), establecen olaparib como una opción preferente en el tratamiento de pacientes con CMp RH+, HER2- y mutación germinal *BRCA1/2*, ya que a fecha de redacción de este informe es el único tratamiento que ha demostrado resultados de SG estadísticamente significativos. Otras guías de práctica clínica, como la NCCN (7), establecen que para los pacientes candidatos a recibir olaparib, abemaciclib o ribociclib, la secuencia de tratamiento óptima es desconocida.

Conclusión

Ribociclib en combinación con un inhibidor de la aromatasa ha obtenido autorización en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama precoz (CMp), positivo para el receptor hormonal (RH), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), con elevado riesgo de recaída. En mujeres pre o perimenopáusicas, o en hombres, el inhibidor de la aromatasa se debe combinar con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH). La autorización de ribociclib en esta indicación se fundamenta en los resultados del estudio NATALEE, ensayo clínico de fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico y todavía en curso, que evalúa ribociclib + terapia endocrina (TE) (letrozol o anastrozol) vs TE sola en mujeres y hombres adultos con CMp en estadio II (excluyendo los pacientes con bajo riesgo de recaída) y estadio III.

En el análisis principal, los resultados de la variable principal de eficacia (SLEi) mostraron una mejora estadísticamente significativa a favor de ribociclib + TE vs TE, con un HR=0,748 (IC 95 %: 0,618; 0,906), siendo la mejora absoluta en la SLEi a los 3 años de 3,3 % a favor de ribociclib + TE. En el análisis final, con una mediana de seguimiento adicional de 6,3 meses (mediana total de 33,3 meses), se observó una mejora estadísticamente significativa en la SLEi a favor de ribociclib + TE vs TE (HR: 0,749; IC 95 %: 0,628; 0,892) y una mejora absoluta en la SLEi de 3,1 %. Con respecto a los resultados de SG, los datos todavía fueron inmaduros.

Con respecto al perfil de seguridad, los EA para los cuales la frecuencia para el brazo ribociclib + TE supera la frecuencia para el brazo TE fueron neutropenia, infecciones, náuseas, cefalea, fatiga, leucopenia, y pruebas de la función hepática anormales. Los EA graves notificados con mayor frecuencia en el brazo ribociclib + TE fueron neumonía, tromboembolismo pulmonar y disnea. Como EA de especial interés, destaca la mielosupresión, más concretamente neutropenia. Este riesgo de neutropenia se considera manejable con las medidas de minimización de riesgos recogidas

en FT. El perfil de seguridad en CMp se encuentra en general en línea con el previamente conocido para ribociclib en combinación con TE en pacientes con CM avanzado (CMa) y no se han identificado nuevos problemas de seguridad.

Teniendo estos datos en cuenta y a pesar de las incertidumbres que quedan por aclarar, ribociclib en combinación con inhibidores de la aromatasa no esteroideos (letrozol o anastrozol) ha demostrado su superioridad frente a letrozol o anastrozol por sí solos en el tratamiento adyuvante de pacientes con CMp, RH+, HER2-, con elevado riesgo de recaída. Con respecto a otras opciones de tratamiento, no se dispone de datos comparativos directos o indirectos que permitan establecer la superioridad o inferioridad de ribociclib frente a abemaciclib y olaparib. Sumado a ello, estas tres terapias están dirigidas a tres subpoblaciones diferentes, pero entre las que existe cierto solapamiento. Teniendo esto en cuenta, podemos diferenciar tres escenarios:

- En pacientes con CMp RH+, HER2-, sin afectación ganglionar y alto riesgo de recaída, y en pacientes con CMp RH+, HER2- con afectación N1, tumor < 5cm y grado histológico < 3, ribociclib en combinación con un inhibidor de la aromatasa ha demostrado su superioridad a los inhibidores de la aromatasa por sí solos, posicionándose como una opción preferente.
- En pacientes con CMp RH+, HER2-, con afectación ganglionar y alto riesgo de recaída, y que no cumplen los criterios del punto anterior, ribociclib en combinación con un inhibidor de la aromatasa constituye una opción de tratamiento junto con abemaciclib en combinación con hormonoterapia, de forma que para la elección del tratamiento deberán tenerse en cuenta factores como el perfil de eventos adversos asociados a cada tratamiento y la duración de ambas terapias.
- En pacientes con CMp RH+, HER2-, de alto riesgo, con mutaciones germinales en *BRCA1/2* y que hayan recibido tratamiento previo con QT (neo)adyuvante, ribociclib en combinación con un inhibidor de la aromatasa constituye una opción de tratamiento junto con abemaciclib en combinación con hormonoterapia y olaparib (en monoterapia o en combinación con TE). Teniendo en cuenta la mejor evidencia disponible hasta el momento, no es posible establecer de forma objetiva la superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica del tratamiento con olaparib frente a ribociclib o abemaciclib, si bien olaparib es la única terapia dirigida específicamente a pacientes con mutación germinal *BRCA1/2* y hasta el momento el único que ha demostrado una SG estadísticamente significativa. La elección del tratamiento deberá basarse en las características y comorbilidades del paciente, así como teniendo en cuenta los perfiles de seguridad y la duración de los tratamientos.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los Laboratorios Titulares de los comparadores, 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 Ginecología y Obstetricia (SEGO), el Consejo General de Colegios Farmacéuticos (CGCF), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC), la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Federación Española de Cáncer de Mama (FECMA), la Asociación de pacientes de cáncer de mama, ginecológico y hereditario (AMOH) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	**Ribociclib** (9)	**Abemaciclib** (16)	**Olaparib** (17)	**Inhibidores no esteroideos de la aromatasa (letrozol, anastrozol)** (30,31)
Presentación	Comp. recubiertos con película 200 mg	Comp. recubiertos con película 50, 100 y 150 mg	Comp. recubiertos con película 100 y 150 mg	Letrozol: comp, recubiertos con película 2,5 mg Anastrozol: comp. recubiertos con película 1 mg
Posología	400 mg (dos comprimidos recubiertos con película de 200 mg) una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento, lo que completa el ciclo de 28 días. En pacientes con CMp ribociclib se debe tomar hasta completar 3 años de tratamiento o hasta que se presente recaída de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Cuando se utiliza ribociclib en combinación con un IA, el IA se debe tomar por vía oral una vez al día de forma continuada durante el ciclo de 28 días. En mujeres pre o perimenopáusicas, o en hombres, el IA se debe combinar con un agonista de LHRH.	150 mg dos veces al día cuando se utiliza en combinación con hormonoterapia. En pacientes con CMp, abemaciclib se debe tomar de forma continuada hasta 2 años, o hasta que la enfermedad recidive o se presente una toxicidad inaceptable. Consultar la FT de la hormonoterapia en combinación para la posología recomendada.	La dosis recomendada de olaparib en monoterapia o en combinación con otros medicamentos es 300 mg (dos comprimidos de 150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg. Se recomienda que los pacientes sean tratados hasta 1 año, o hasta recidiva de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero. Consultar la FT del(os) medicamento(s) usado(s) como TE de combinación (IA/antiestrógeno y/o LHRH) para su posología recomendada.	Letrozol: 2,5 mg una vez al día En el tratamiento adyuvante y adyuvante de continuación, el tratamiento con letrozol debe continuar durante 5 años o hasta recaída del tumor, lo que ocurra antes. En el tratamiento adyuvante también se puede considerar una pauta de tratamiento secuencial (letrozol 2 años seguido de tamoxifeno 3 años) Anastrozol: 1 mg una vez al día En mujeres postmenopáusicas con CM invasivo en estadios iniciales con RH+, la duración recomendada del tratamiento adyuvante endocrino es de 5 años.
Indicación aprobada en FT o no	Sí. Indicado en combinación con un IA para el tratamiento adyuvante de pacientes con CMp, RH+, HER2-, con elevado riesgo de recaída. En mujeres pre o perimenopáusicas, o en hombres, el inhibidor de la aromatasa se debe	Sí. Indicado en combinación con hormonoterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con CMp, RH+ y HER2-, con afectación ganglionar y elevado riesgo de recaída. En mujeres pre o perimenopáusicas, la	Sí. Indicado en monoterapia o en combinación con TE para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con CMp HER2-, de alto riesgo, con mutaciones germinales en *BRCA1/2* y que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia	Sí. Indicado en el tratamiento adyuvante del CM temprano invasivo con RH+ en mujeres postmenopáusicas.[1]

	combinar con un agonista de LHRH.	hormonoterapia con IA se debe combinar con un agonista de LHRH.	neoadyuvante o adyuvante.	
Efectos adversos	**Muy frecuentes:** Infecciones, neutropenia, leucopenia, cefalea, tos, náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, alopecia, fatiga, astenia, pirexia, pruebas de función hepática anormales. **Frecuentes:** Anemia, trombocitopenia, linfopenia, hipocalcemia, hipocalemia, disminución del apetito, mareo, disnea, enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/ neumonitis, vómitos, estomatitis, hepatotoxicidad, erupción, prurito, edema periférico, dolor orofaríngeo, aumento de creatinina en la sangre, prolongación de QT en el electrocardiograma.	**Muy frecuentes:** Infecciones, neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, linfopenia, apetito disminuido, dolor de cabeza, diarrea, vómitos, náuseas, estomatitis, fatiga. **Frecuentes:** Disgeusia, mareos, aumento de lagrimeo, tromboembolismo venoso, EPI/neumonitis, dispepsia, alopecia, prurito, erupción, alteración de las uñas, ALT elevada, AST elevada.	**Muy frecuentes:** Anemia, neutropenia, leucopenia, disminución del apetito, mareo, cefalea, disgeusia, tos, disnea, vómitos, diarrea, náuseas, dispepsia, fatiga. **Frecuentes:** Linfopenia, trombocitopenia, aumento de las transaminasas, estomatitis, dolor en la parte superior del abdomen, exantema, creatinina en sangre elevada, tromboembolismo venoso.	Letrozol **Muy frecuentes:** Hipercolesterolemia, sofocos, hiperhidrosis, artralgia, fatiga. **Frecuentes:** Disminución del apetito, aumento del apetito, depresión, cefalea, mareo, palpitaciones, hipertensión, náuseas, dispepsia, estreñimiento, dolor abdominal, diarrea, vómitos, alopecia, erupciones, sequedad de la piel, mialgia, dolor óseo, osteoporosis, fracturas óseas, artritis, hemorragia vaginal, edema periférico, dolor torácico, aumento de peso. Anastrozol **Muy frecuentes:** Depresión, cefalea, sofocos, náuseas, erupción cutánea, artralgia, artritis, osteoporosis, astenia **Frecuentes:** Diarrea, vómitos, incrementos en fosfatasa alcalina, ALT y AST, alopecia, reacciones alérgicas, dolor óseo, mialgia, sequedad vaginal, hemorragia vaginal,
Conveniencia	Administración oral con o sin comida, aproximadamente a la misma hora cada día.	Administración oral con o sin alimentos, aproximadamente a las mismas horas cada día.	Administración oral, los comprimidos se pueden tomar con independencia de las comidas.	Administración oral
Otras características diferenciales	Farmacia: Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC) durante un periodo de hasta 10 meses. Paciente: Conservar por debajo de 25 ºC durante un periodo de hasta 2 meses.	-	Antes de iniciar el tratamiento con olaparib para el tratamiento adyuvante del CMp, HER2-, de alto riesgo, los pacientes deben tener confirmación de una mutación *gBRCA1/2* deletérea o sospechosa	-

			de ser deletérea utilizando un método de análisis validado.	

1. En mujeres pre o perimenopáusicas, la hormonoterapia con IA se debe combinar con un agonista de LHRH.

Tabla A2. Estudio *NATALEE*. Resultados de la variable principal de eficacia (SLEi) basados en la valoración del investigador (FAS) (fecha de corte 21 julio 2023).

	Ribociclib + TE[1] N=2.549	TE N=2.552
Supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEi[2])		
Número de pacientes con evento (n, %)	226 (8,9)	283 (11,1)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,749 (0,628; 0,892)	
Valor *p*[3]	0,0006	
SLEi a 36 meses (%, IC 95 %)	90,7 (89,3; 91,8)	87,6 (86,1; 88,9)

IC: intervalo de confianza; N= número de pacientes.

1. Letrozol o anastrozol.

2. SLEi definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de: recaída invasiva local en la mama, recaída a distancia, muerte (por cualquier causa), cáncer de mama invasivo contralateral, o segundo cáncer invasivo distinto del de mama primario (excluyendo carcinomas de la piel de células basales y escamosas).

3. Valor *p* se obtiene del ensayo de log-rank estratificado unilateral.

Tabla A3. Estudio *NATALEE*. Resultados de las variables secundarias de eficacia (FAS) (fecha de corte 21 julio 2023).

	Ribociclib + TE[1] N=2.549	TE N=2.552
Supervivencia libre de recaída (SLR[3])		
Número de pacientes con evento (n, %)	192 (7,5)	248 (9,7)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,727 (0,602; 0,887)	
Valor *p* nominal[2]	0,0004	
SLR a 36 meses (%, IC 95 %)	92,1 (90,9; 93,2)	89,1 (87,6; 90,4)
Supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED[4])		
Número de pacientes con evento (n, %)	204 (8,0)	256 (10,0)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,749 (0,623; 0,900)	
Valor *p* nominal[2]	0,0010	
SLED a 36 meses (%, IC 95 %)	91,5 (90,2; 92,7)	88,9 (87,4; 90,2)
Supervivencia global (SG[5])		
Número de pacientes con evento (n, %)	84 (3,3)	88 (3,4)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,892 (0,661; 1,203)	
Valor *p* nominal[2]	0,2263	
SG a 36 meses (%, IC 95 %)	97,0 (96,2; 97,6)	96,1 (95,1; 96,9)

IC: intervalo de confianza; N= número de pacientes.

1. Letrozol o anastrozol.

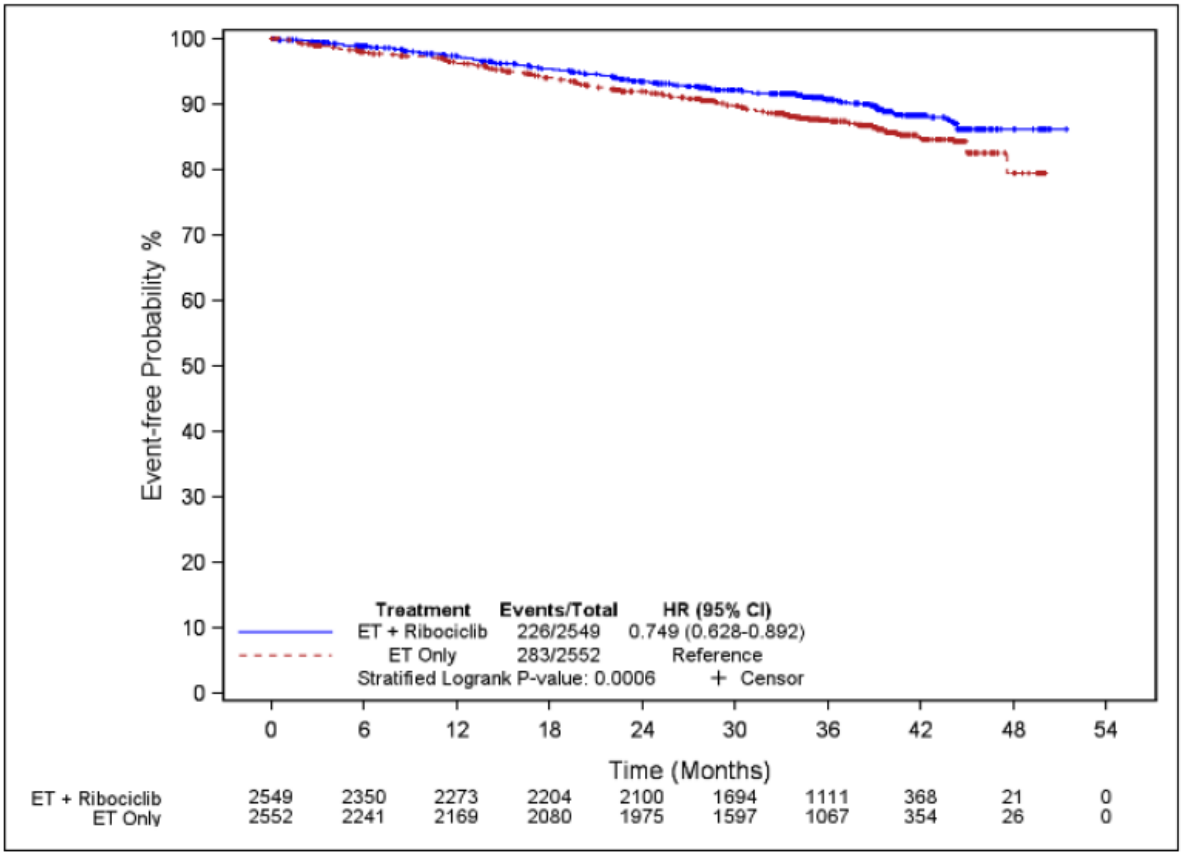
2. Error de tipo I no controlado.

3. SLR definida como tiempo desde la aleatorización hasta el primer evento de recaída invasiva local, recaída invasiva regional, recaída a distancia o muerte por cualquier causa.

4. SLED definida como tiempo desde la aleatorización hasta el primer evento de recaída a distancia, segundo cáncer invasivo primario no mamario, o muerte por cualquier causa.

5. SG definida como tiempo desde la aleatorización hasta muerte por cualquier causa.

Figura A1. Gráfico de Kaplan-Meier de la SLEi (análisis final de SLEi, fecha de corte 21 de julio de 2023) (FAS)- Estudio *NATALEE*.



El valor *p* del test log-rank estratificado es unilateral.

Referencias

1. Katsura C, Ogunmwonyi I, Kankam HK, Saha S. Breast cancer: presentation, investigation and management. Br J Hosp Med. 2 de febrero de 2022;83(2):1-7.

2. Definición de cáncer de mama - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. 2011 [citado 28 de mayo de 2025]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/cancer-de-mama

3. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer de mama [Internet]. [citado 26 de septiembre de 2025]. Disponible en: https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=1

4. Xiong X, Zheng LW, Ding Y, Chen YF, Cai YW, Wang LP, et al. Breast cancer: pathogenesis and treatments. Sig Transduct Target Ther. 19 de febrero de 2025;10(1):1-33.

5. Alcaide Lucena M, Rodríguez González C, De Reyes Lartategui S, Gallart Aragón R, Sánchez Barrón M, García Rubio J, et al. Clasificación actual del cáncer de mama. Implicación en el tratamiento y pronóstico de la enfermedad. Cir Andal. 7 de mayo de 2021;32(2):155-9.

6. European Public Assessment Report (EPAR) Kisqali® (ribociclib) [Internet]. European Medicines Agency; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisqali

7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 4.2025. National Comprehensive Cancer Network;

8. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. febrero de 2024;35(2):159-82.

9. CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 28 de mayo de 2025]. Ficha Técnica Kisqali® (ribociclib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171221001/FT_1171221001.html

10. Hortobagyi GN, Lacko A, Sohn J, Cruz F, Ruiz Borrego M, Manikhas A, et al. A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. Annals of Oncology. 1 de febrero de 2025;36(2):149-57.

11. Informe SEOM de Evaluación de Fármacos. Ribociclib [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); Disponible en: https://seom.org/publicaciones/informes-seom-de-evaluacion-de-farmacos

12. Fasching PA, Stroyakovskiy D, Yardley DA, Huang CS, Crown J, Bardia A, et al. Ribociclib Plus Endocrine Therapy in Hormone Receptor–Positive/ERBB2-Negative Early Breast Cancer: 4-Year Outcomes From the NATALEE Randomized Clinical Trial. JAMA Oncology [Internet]. 25 de septiembre de 2025 [citado 3 de octubre de 2025]; Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2025.3700

13. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Annals of Oncology. 1 de octubre de 2017;28(10):2340-66.

14. European Society for Medical Oncology (ESMO) [Internet]. [citado 18 de junio de 2025]. ESMO-MCBS Scorecards. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=468-1

15. Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, McAndrew N, Kukielka-Budny B, Stroyakovskiy D, et al. Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 20 de marzo de 2024;390(12):1080-91.

16. CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 24 de junio de 2025]. Ficha Técnica Verzenios® (abemaciclib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181307013/FT_1181307013.html

17. CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 24 de junio de 2025]. Ficha Técnica Lynparza® (olaparib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114959002/FT_114959002.html

18. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2−, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). JCO. diciembre de 2020;38(34):3987-98.

19. 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. Annals of Oncology. 1 de diciembre de 2021;32(12):1571-81.

20. 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 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-144-Verzenios-abemaciclib.pdf

21. European Public Assessment Report (EPAR) Verzenios® (abemaciclib) [Internet]. European Medicines Agency; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/verzenios-h-c-004302-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf

22. Rastogi P, O'Shaughnessy J, Martin M, Boyle F, Cortes J, Rugo HS, et al. Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results From a Preplanned monarchE Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy Outcomes. JCO. 20 de marzo de 2024;42(9):987-93.

23. Informe SEOM de Evaluación de Fármacos. Abemaciclib [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_abemaciclib_mama_adyuvante.pdf

24. Lukac S, Pfister K, Schäffler H, Leinert E, Fink A, Rack B, et al. Adjuvant Targeted Treatment of Early Hormone Receptor-positive HER2-negative Breast Cancer: Olaparib, Abemaciclib or Ribociclib – Which One, How and For Whom? Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 22 de abril de 2025;85:590-8.

25. Caswell-Jin JL, Freedman RA, Hassett MJ, Tang H, Garrett-Mayer E, Somerfield MR, et al. Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer—CDK4/6 Inhibitors: ASCO Rapid Guideline Update Clinical Insights. JCO Oncol Pract. marzo de 2025;21(3):287-91.

26. Martorana F, Sanò MV, Valerio MR, Fogli S, Vigneri P, Danesi R, et al. Abemaciclib pharmacology and interactions in the treatment of HR+/HER2− breast cancer: a critical review. Ther Adv Drug Saf. 25 de abril de 2024;15:20420986231224214.

27. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 23 de junio de 2021;384(25):2394-405.

28. Informe de Posicionamiento Terapéutico de olaparib (Lynparza®) en monoterapia o en combinación con terapia endocrina para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano HER2 negativo, de alto riesgo, con mutaciones germinales en BRCA1/2 que hayan recibido previamente quimioterapia neoadyuvante o adyuvante [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-209-Olaparib-Lynparza.pdf

29. Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. Ann Oncol. diciembre de 2022;33(12):1250-68.

30. CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 8 de agosto de 2025]. Ficha Técnica Femara® (letrozol). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61628/FT_61628.html

31. CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 8 de agosto de 2025]. Ficha Técnica Amenur® (anastrozol). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69480/FT_69480.html