

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de abemaciclib (Verzenios®) en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico

IPT, 32/2019. V3

Fecha de primera publicación: 17 de julio de 2019<sup>1</sup>

Fecha de segunda publicación: 31 de enero de 2020<sup>2</sup>

Fecha de tercera publicación: 08 de junio de 2023<sup>3</sup>

Según los datos Globocan (1), se estima que durante el 2018 se diagnosticarán en España 32.825 nuevos casos de cáncer de mama. La incidencia ajustada por edad se sitúa en 74,4 casos por 100.000 habitantes, siendo estas cifras inferiores a las de países de nuestro entorno como Francia e Italia. España es el país europeo con una menor mortalidad por cáncer de mama, al presentar una tasa ajustada por edad de 10,6 muertes por 100.000 habitantes. A pesar de ello, es la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres, seguido muy de cerca por el cáncer colorrectal.

Aunque el diagnóstico precoz y la mejora de los tratamientos ha permitido disminuir la mortalidad del cáncer de mama, globalmente es el tumor más prevalente en España, por delante del cáncer de próstata (2). Estas cifras ponen de manifiesto la elevada carga de enfermedad relacionada con esta patología.

En relación a la enfermedad metastásica, aproximadamente el 5% de las pacientes debutan en este estadio, y además el 25-30% de las pacientes diagnosticadas en estadios precoces presentan diseminación metastásica, a pesar del tratamiento inicial. La mayor parte de los cánceres de mama presentan receptores hormonales positivos (RH+), incluyendo receptores de estrógeno (RE+) y/o receptores de progesterona (RP+).

El tratamiento inicial en pacientes con cáncer de mama metastásico y receptores hormonales positivos se basa en la terapia endocrina con inhibidores de la aromatasa, tamoxifeno o fulvestrant. El tratamiento quimioterápico representaría una opción terapéutica en primera línea cuando fuera necesaria una reducción rápida de la sintomatología o en caso de compromiso vital. En estos casos, una vez finalizada la quimioterapia, se podría continuar con el tratamiento hormonal.

Durante el tratamiento hormonal podemos distinguir dos tipos de recaídas. Por un lado, la resistencia endocrina primaria, que incluye aquellas pacientes que recaen con el tratamiento adyuvante durante los dos primeros años, o en enfermedad avanzada, las que progresan en los seis primeros meses. Por el otro lado, la resistencia endocrina secundaria, que incluye las pacientes que recaen durante el tratamiento adyuvante después de los dos primeros años o recaen en los primeros 12 meses tras haber completado el tratamiento endocrino adyuvante y, en enfermedad avanzada progresan después de 6 meses de haber iniciado la terapia hormonal (3).

La selección de líneas posteriores de hormonoterapia viene determinada por el beneficio obtenido en la línea previa y por el tipo de tratamiento hormonal empleado. Para estos casos, tanto fulvestrant como la combinación de everolimus y exemestano han demostrado ser estrategias eficaces. En las pacientes que presentaban resistencia al tratamiento estrogénico, se ha observado activación de la vía de señalización PI3K/Akt/mTOR. Por este motivo, la adición de everolimus (inhibidor de mTOR) al tratamiento hormonal ha conseguido revertir la resistencia y alargar la supervivencia libre de progresión (SLP).

En los últimos años, la incorporación al arsenal terapéutico de los inhibidores de ciclinas, se ha asociado a un claro aumento de la SLP en pacientes con cáncer de mama metastásico de estirpe luminal. Este beneficio se observa tanto en primera línea en combinación con inhibidores de la aromatasa, así como en pacientes en situación de hormonoresistencia primaria tras neo-adyuvancia en combinación con fulvestrant.

### ABEMACICLIB (VERZENIOS®)

Abemaciclib está indicado para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, positivo para el receptor hormonal (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), en combinación con un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant como hormonoterapia inicial o en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa. En mujeres pre o perimenopáusicas, la hormonoterapia se debe combinar con un fármaco agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).

Este fármaco se presenta en comprimidos de 150, 100 y 50 mg para administración oral continuada. 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, al 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. Al igual que ocurre con los otros dos fármacos inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas (palbociclib y ribociclib), 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. El tratamiento se debe continuar mientras la paciente obtenga beneficio clínico de la terapia o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

### Farmacología

Abemaciclib es un inhibidor potente y selectivo de las quinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (CDK4 y CDK6). 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.

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

<sup>1</sup>Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 2 julio de 2019.

<sup>2</sup>Fecha de la primera actualización del informe por el GCPT: 22 de enero de 2020.

<sup>3</sup>Fecha de la segunda actualización del informe por el GC REvalMed SNS: 30 de marzo de 2023.

pacientes con insuficiencia hepática leve (clase ChildPugh A) o moderada (clase ChildPugh B), tampoco es necesario el ajuste de dosis. Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase ChildPugh C), se recomienda una reducción de la frecuencia de dosis a una vez al día.

En cuanto a la farmacocinética, abemaciclib es un fármaco que se absorbe lentamente, presentando una  $T_{max}$  de 8 horas y una biodisponibilidad absoluta del 45%. Por lo que respecta a la distribución, abemaciclib se une fuertemente a proteínas plasmáticas en humanos, en una proporción superior al 95%. El volumen de distribución del fármaco es elevado (750 L), siendo las concentraciones en líquido ceforraquídeo comparables a las concentraciones libres en plasma. El metabolismo hepático es la vía principal de aclaramiento del fármaco.

### Eficacia

Los ensayos pivotaes que evaluaron la eficacia y seguridad de abemaciclib se incluyeron en el programa MONARCH.

*Estudio MONARCH-3: abemaciclib en combinación con un inhibidor de aromatasas (4)*

Este ensayo clínico fase III, doble ciego, controlado con placebo, evaluó la eficacia de abemaciclib en combinación con un inhibidor de la aromatasas (anastrozol o letrozol) en pacientes con cáncer de mama postmenopáusicas con RH+ y receptor HER2(-) que presentaban recurrencia locoregional o cáncer de mama metastásico, que no habían recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada.

La variable principal del estudio fue la SLP evaluada por el investigador, definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la primera evidencia de progresión definida por criterios RECIST 1.1, o la muerte por cualquier causa. Otras variables de eficacia analizadas fueron la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta. La calidad de vida se evaluó utilizando escalas específicas y generales.

Se incluyeron dos brazos de tratamiento a los que se les administró 150 mg de abemaciclib o placebo cada 12 horas en combinación con 2,5 mg de letrozol o 1 mg de anastrozol diarios, en ciclos de 28 días. Los pacientes recibieron el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, muerte o abandono del paciente por cualquier motivo.

Los principales criterios de inclusión fueron mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de cáncer de mama RH+, HER2-, ECOG  $\leq 1$ , con enfermedad metastásica, o enfermedad locoregional no resecable o que no pudiera ser tratada con radioterapia con fines curativos. Se excluyeron las mujeres que previamente habían recibido tratamiento hormonal o quimioterapia previa en enfermedad metastásica o locoregional recurrente. Se permitió el uso de tratamiento hormonal (neo) adyuvante si el intervalo libre de enfermedad era superior a los 12 meses. Se excluyeron las pacientes con crisis visceral, linfangitis carcinomatosa, metástasis a nivel del sistema nervioso central o cáncer de mama inflamatorio. No se permitió el uso previo de everolimus o de inhibidores CDK4/6. Tampoco se permitió el uso de bifosfonatos o inhibidores de ligando RANK en los siete días previos a la aleatorización.

Se seleccionaron 493 pacientes, aplicando una aleatorización 2:1. La mediana de edad de las pacientes fue de 63 años, (rango intercuartílico: 32 a 88), el 58% eran mujeres de raza caucásica y el 60% presentaban un ECOG 0. Las características basales estuvieron bien balanceadas entre ambos grupos de tratamiento, el 60% de las pacientes habían sido diagnosticadas en estadios precoces de la enfermedad. Se administró tratamiento hormonal adyuvante al 43% de las pacientes y neoadyuvante al 9%, empleándose inhibidores de la aromatasas en el 27,4% casos. Por lo que respecta al tipo de enfermedad, el 53% presentaba enfermedad visceral y el 22%

enfermedad ósea solamente. La mayoría de las pacientes (96%) tenían enfermedad metastásica al inicio del estudio (5).

En el punto de corte realizado en enero de 2017, abemaciclib todavía no había alcanzado la mediana de la SLP. Como se puede observar en la tabla 1, abemaciclib en noviembre de 2017 obtuvo una mayor SLP en comparación con el brazo control. No hubo diferencias en SG, aunque los datos se pueden considerar inmaduros teniendo en cuenta que no se había alcanzado la mediana en ninguno de los dos brazos. Los resultados se mantuvieron en la misma línea después de nueve meses de seguimiento, habiendo alcanzado abemaciclib la mediana de la SLP (fecha corte de datos 3-noviembre-2017).

Otra variable analizada fue el tiempo hasta la segunda progresión, obteniéndose una HR de 0,735 (IC95%: 0,545 a 0,991)  $p=0,043$ , con 2,73 meses de diferencia a favor de abemaciclib. En referencia a la tasa de respuesta, el 2,7% y el 0,6% de las pacientes tratadas con abemaciclib y placebo alcanzaron respuesta completa (RC), respectivamente y las tasas de respuestas parciales (RP) fueron del 47,0% y del 36,4%, respectivamente. La TRO en pacientes con enfermedad medible fue del 61,0% (3,4% RC y 57,7% RP) en el grupo experimental y del 45,5% (0% RC y 45,5% RP) en el grupo de control. La duración de la respuesta fue de 27,39 meses en el grupo experimental y de 17,46 meses en el grupo de control. Los datos de la SG no eran maduros en el análisis final de la SLP (93 eventos observados entre los dos grupos). La HR fue 1,057 (IC 95%: 0,683; 1,633),  $p=0,8017$  (5).

**Tabla 1. Ensayo MONARCH 3: Resumen de los datos de eficacia (Evaluación del investigador, población con intención de tratar)**

|  | Análisis intermedio de la SLP<br>31 de enero de 2017 |            | Análisis final de la SLP<br>3 de noviembre de 2017 |          |
|--|--|------------|--|----------|
|  | Abemaciclib  | Control    | Abemaciclib  | Control  |
| Mediana de la SLP (IC95%)  | NA   | 14,7 meses | 28 meses   | 15 meses |
| Hazard Ratio de la SLP (IC95%)   | 0,543 (0,41 a 0,72)                                  |            | 0,54 (0,41 a 0,70)                                 |          |
| Hazard Ratio de la SG (IC95%)  | 0,97 (0,54 a 1,75)                                   |            | 1,0 (0,68 a 1,63)                                  |          |
| IC: intervalo de confianza; NA: No alcanzada; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión |  |            |  |          |

En el primer análisis intermedio de la SG, se observaron 197 eventos entre los dos grupos y la HR fue 0,786 (IC 95%: 0,589; 1,049). En el segundo análisis intermedio preespecificado de la SG, se observaron 255 eventos entre los dos grupos (81% de los eventos planificados para el análisis final). La mediana de la SG fue de 67,1 meses en el grupo de abemaciclib con inhibidores de la aromatasas (IA) y de 54,5 meses en el grupo de placebo con IA; HR 0,754 (IC 95%: 0,584; 0,974). Como la  $p$  (0,0301) no alcanzó la significación estadística preespecificada para control del error alfa, el estudio continúa para caracterizar por completo la SG (5). Se realizará un análisis final de SG cuando ocurran 315 eventos.

En el análisis de subgrupos realizado, la HR obtenida para la SLP en las pacientes de raza caucásica fue de 0,66 (IC95% 0,48 a 0,92), en comparación con las pacientes de raza asiática, donde se alcanzó una HR de 0,34 (IC95%: 0,21 a 0,54), siendo la  $p$  de interacción de 0,022. El resto de grupos de interés presentaron unos resultados similares a los obtenidos de forma global.

En la valoración de la calidad de vida utilizando la escala EORTC QLQ-C30, se observó una estabilización del estado global de salud en las pacientes tratadas con abemaciclib y un ligero aumento en las

pacientes incluidas en el brazo control. La diarrea fue uno de los síntomas que más afectó a la calidad de vida. También se valoró la calidad de vida utilizando la escala EQ-5D-5L, los resultados fueron similares en ambos brazos y no variaron durante el tratamiento.

#### *Estudio MONARCH-2: abemaciclib en combinación con fulvestrant (6)*

El ensayo clínico fase III aleatorizado, MONARCH-2, presentó un diseño doble ciego, controlado con placebo, para evaluar el uso de abemaciclib en combinación con fulvestrant, en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico RH+, HER2- con resistencia primaria o secundaria al tratamiento hormonal (en primera línea de enfermedad metastásica en situación de hormonorresistencia primaria o secundaria en neo/adyuvancia y en segunda línea de enfermedad metastásica en situación de hormonorresistencia primaria o secundaria para enfermedad metastásica).

El objetivo principal del estudio fue la SLP evaluada por el investigador según RECIST 1.1. Entre los objetivos secundarios destaca la supervivencia global, la tasa de respuesta, la seguridad y la calidad de vida.

Se incluyeron 713 pacientes que se aleatorizaron 2:1 para recibir abemaciclib con fulvestrant o placebo con fulvestrant (669 pacientes con intención de tratar). En el protocolo los pacientes se estratificaron en función del tipo de enfermedad (metástasis viscerales, enfermedad ósea solamente u otros) y la sensibilidad al tratamiento hormonal (resistencia primaria o secundaria). A todas las pacientes se les administró 500 mg de fulvestrant el primer día de cada ciclo y una dosis adicional el día 15 del primer ciclo. En el protocolo inicial la dosis de abemaciclib incluida fue 200 mg cada 12 horas, sin embargo, se realizó la enmienda para reducir la dosis a 150 mg cada 12 horas. Aproximadamente un 25% de los pacientes se reclutaron antes de la enmienda, y a todas las pacientes que permanecían con la dosis de 200 mg cada 12 horas se les redujo a 150 mg. No obstante, en la enmienda se amplió el tamaño de la muestra para asegurar el poder estadístico.

Los principales criterios de inclusión fueron: diagnóstico de cáncer de mama HR+, HER2(-) en pacientes con cualquier estatus menopáusico (postmenopáusicas o peri/premenopáusicas a las que se administró un agonista de LHRH) con ECOG  $\leq$  1, presentar enfermedad metastásica o localmente avanzada inoperable que habían progresado a la terapia endocrina previa en el contexto de enfermedad metastásica o durante la terapia (neo)adyuvante ya sea en situación de resistencia primaria o secundaria. Se permitió el uso de terapia endocrina en primera línea en (neo)adyuvancia tanto con fármacos antiestrógenos como con inhibidores de la aromataasa. Las pacientes fueron tratadas en primera línea hormonal de enfermedad metastásica (en el caso de resistencias primarias en neo/adyuvancia) y en segunda línea de enfermedad metastásica solo para en el caso de pacientes con resistencia primaria y secundaria en situación de enfermedad metastásica. Se excluyeron del ensayo a las pacientes que presentaban crisis visceral, linfangitis carcinomatosa, y también a las pacientes con metástasis a nivel del SNC. No se permitió el tratamiento previo con quimioterapia excepto en fase adyuvante/neoadyuvante, y tampoco el uso de otros fármacos como fulvestrant, everolimus o cualquier inhibidor de las CDK4/6. Las pacientes con cáncer de mama inflamatorio o con antecedentes de cualquier otro cáncer (excepto cáncer de piel no melanomatoso o carcinoma in situ de cuello uterino), tampoco fueron admitidas en el estudio, a menos que hubieran estado en remisión completa al menos durante 3 años, sin ningún tipo de tratamiento. Se realizó una enmienda al protocolo para excluir del análisis estadístico a las pacientes metastásicas de novo que no habían recibido tratamiento hormonal previo.

La mediana de edad de las pacientes incluidas fue de 60 años (intervalo de 32 - 91 años). En cada grupo de tratamiento la mayoría

de las pacientes eran de raza blanca, y no habían recibido quimioterapia para la enfermedad metastásica. El 17% de las pacientes eran pre/perimenopáusicas en situación de supresión ovárica con un agonista GnRH. Aproximadamente el 56% de las pacientes tenía metástasis viscerales. Aproximadamente el 25% de las pacientes tenía resistencia primaria endocrina (progresión en hormonoterapia en los primeros 2 años de hormonoterapia adyuvante o dentro de los primeros 6 meses de la primera línea de hormonoterapia para cáncer de mama metastásico), y la mayoría restante desarrolló resistencia endocrina posteriormente. El 59% de las pacientes había recibido recientemente hormonoterapia en el contexto (neo) adyuvante, y el 38% en la enfermedad metastásica (5).

El análisis final para evaluar la SLP se realizó en febrero de 2017 (ver tabla 2). En ambos brazos se había alcanzado la mediana, siendo de 16,4 meses con abemaciclib+fulvestrant y de 9,3 meses con placebo+fulvestrant. La HR fue de 0,553 (IC95%: 0,449 a 0,681), siendo el análisis de subgrupos de la SLP consistente con los resultados obtenidos de forma global. Datos posteriores, de junio 2019, muestran una mediana de 16,9 y 9,3 meses de SLP para abemaciclib y placebo, respectivamente.

En el momento del corte, la mediana de supervivencia global no se había alcanzado en ninguno de los dos brazos. La HR fue de 0,85 (IC95%: 0,60 a 1,22). Posteriormente, se actualizaron en Junio de 2019, la población ITT mostró una mejora estadísticamente significativa en los pacientes que recibieron abemaciclib con fulvestrant en comparación con los que recibieron placebo con fulvestrant, disminuyendo la HR a 0,757 (IC95%: 0,606 a 0,945);  $p = 0,0137$  y obteniéndose unas medianas de SG de 46,7 meses para el grupo de abemaciclib+fulvestrant y 37,3 meses para el del control (5, 7, 8).

El análisis de SG por factores de estratificación mostró una HR de 0,675 (IC 95%: 0,511; 0,891) en pacientes con enfermedad visceral, y 0,686 (IC 95%: 0,451; 1,043) en pacientes con resistencia endocrina primaria. En el análisis final pre-especificado de SG (con fecha de corte 18 de marzo de 2022), se observaron 440 eventos en los 2 grupos. La mejoría en la SG observada previamente en el análisis intermedio de SG (con fecha de corte 20 de junio de 2019) se mantuvo en el grupo de abemaciclib más fulvestrant en comparación con el grupo de placebo más fulvestrant, con una HR de 0,784 (IC 95%: 0,644; 0,955),  $p$  nominal = 0,0156. La mediana de SG fue de 45,8 meses en el grupo de abemaciclib más fulvestrant y de 37,25 meses en el grupo de placebo más fulvestrant (5). En la figura 1 del anexo se muestran las curvas de Kaplan-Meier de SG en la población por intención de tratar (ITT) del ensayo MONARCH 2 (5).

Como en el ensayo anterior se analizó el tiempo hasta la segunda progresión, la HR obtenida fue de 0,778 (IC95%: 0,606 a 1,000), con 2 meses de diferencia a favor de abemaciclib. En la actualización de los datos, la HR descendió a 0,675 (IC95%: 0,558 a 0,816), siendo las medianas para el brazo de abemaciclib y de placebo de 23,1 y 20,6 meses, respectivamente. En cuanto a la TRO, en el brazo de abemaciclib se obtuvo un valor del 35,2% frente al 16,1 % alcanzado con placebo.

**Tabla 2. Ensayo MONARCH 2**

|                                     | Análisis de la SLP<br>14 febrero de 2017 |                     |
|-------------------------------------|--|---------------------|
|                                     | Abemaciclib                              | Control             |
| Mediana de la SLP (IC95%),<br>meses | 16,4<br>(14,4 a 19,3)                    | 9,3<br>(7,4 a 11,4) |
| Hazard Ratio de la SLP<br>(IC95%)   | 0,553 (0,449 a 0,681)                    |                     |
| Hazard Ratio de la SG (IC95%)       | 0,854 (0,598 a 1,221)                    |                     |
| Datos actualizados Junio 2019 (8)   |  |                     |
| Mediana de la SLP (IC95%),<br>meses | 16,9                                     | 9,3                 |
| Hazard Ratio de la SLP<br>(IC95%)   | 0,536 (0,445 a 0,645)                    |                     |
| Hazard Ratio de la SG (IC95%)       | 0,757 (0,606 a 0,945)                    |                     |

Una serie de análisis de la SLP en subgrupos pre-especificados, mostró resultados consistentes incluyendo: edad (< 65 o ≥ 65 años), raza, región geográfica, localización de la enfermedad, resistencia a la hormonoterapia, presencia de enfermedad medible, estado del receptor de progesterona y estado menopáusico.

#### Estudio MONARCH-1 (9)

Se dispone de un ensayo fase II de un solo brazo, en pacientes cáncer de mama metastásico RH+, HER- previamente tratadas. Se incluyeron un total de 184 pacientes, recibiendo en fase metastásica previo a la inclusión en el estudio, una media de 2,1 (DE: 1,22) tratamientos hormonales y 1,5 (DE: 0,52) tratamientos quimioterápicos.

La variable principal del estudio fue la tasa de respuesta objetiva (RC+RP), alcanzando un porcentaje del 19,7% (IC95%: 13,3% a 27,5%). Se realizó un análisis estadístico considerando un valor del 15%, como el valor límite que podría utilizarse para la aprobación de quimioterápicos en este contexto. Como el límite inferior del intervalo de confianza fue menor del 15%, no se puede descartar que la TRO sea igual o inferior al 15%.

Ningún paciente alcanzó respuesta completa, la tasa de respuesta parcial fue del 26% y un 63% de estabilizaciones de la enfermedad. Otras variables analizadas fueron la SLP, alcanzando una mediana de seis meses (IC95%: 4,2 a 7,5) y la SG que obtuvo una mediana de 22,3 meses (IC95%: 17 a ND).

#### Seguridad

##### Estudio MONARCH-3 (4)

En cuanto a la seguridad, el porcentaje de pacientes que presentaron al menos una reacción adversa relacionada con el tratamiento fue superior en el brazo de abemaciclib (94,5%) en comparación al brazo placebo (56,5%). Centrándonos en las reacciones graves, el 51,4% de las pacientes tratadas con abemaciclib presentó una o más reacciones adversas grado ≥ 3, esta proporción descendió al 6,8% en el brazo control. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea (82,3%), neutropenia (43,7%), náuseas (41,3%) y fatiga (41,3%).

Un aspecto a destacar es la tasa de eventos tromboembólicos, con abemaciclib fue del 6,1% en comparación con el 0,6% del brazo control, falleciendo 3 (0,9%) pacientes del brazo de abemaciclib por este motivo.

La tasa de discontinuaciones por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fue del 11,9 % con abemaciclib, no abandonando ningún paciente el tratamiento en el grupo placebo por este motivo.

Otro aspecto destacable en este ensayo fue la elevación de los niveles de creatinina. En el brazo de abemaciclib el 98,1% de las pacientes vieron incrementados sus niveles de creatinina, en comparación con el 85,3% de las pacientes controladas con placebo. Contrasta que esta elevación fue grado 2 en el 53,9% de los pacientes de abemaciclib frente al 5,3% de los pacientes del brazo placebo, si bien no se acompañaron de cambios en otros marcadores de función renal.

#### Estudio MONARCH-2 (6)

La incidencia de reacciones adversas graves grado 3-4 fue superior en el brazo de abemaciclib+fulvestrant que en el brazo placebo+fulvestrant (62,6% vs. 23,8%). Las principales reacciones adversas fueron la diarrea (86,4%) y la neutropenia (46%). La tasa de eventos tromboembólicos en el brazo de abemaciclib+fulvestrant fue del 4,8%, en comparación con el 0,9% obtenido en el brazo placebo+fulvestrant.

El número de pacientes que abandonaron el estudio por reacciones adversas en el brazo de abemaciclib+fulvestrant fue del 6,8 % frente al 1,8 % del brazo placebo+fulvestrant. A los pacientes del grupo de abemaciclib+fulvestrant que abandonaron el ensayo por reacciones adversas, se les permitió continuar el tratamiento con fulvestrant. El número de muertes también fue superior en el brazo de abemaciclib+fulvestrant que en el de placebo+fulvestrant, concretamente 7 frente a 2.

## DISCUSIÓN

El objetivo principal del tratamiento del cáncer de mama metastásico es mejorar y mantener la calidad de vida de las pacientes, reducir la sintomatología relacionada con el cáncer y en la medida de lo posible incrementar la supervivencia. Además, teniendo en cuenta la toxicidad asociada a la quimioterapia, en el grupo pacientes con HR positivos y HER2 negativo se debe retrasar su inicio, si es posible, durante el mayor tiempo posible.

Abemaciclib ha demostrado incrementar la SLP en pacientes con carcinoma de mama avanzado tanto en primera línea en combinación con inhibidores de la aromataasa en enfermedad hormonosensible como en primera línea en resistencias primarias, así como en primera línea en pacientes metastásicas de novo y en primera línea en combinación con fulvestrant en pacientes en situación de hormonorresistencia primaria o secundaria al tratamiento (neo)adyuvante. En relación con la SG, cuando se realizó el primer análisis en el estudio MONARCH-2, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas. En la actualización de los datos realizada en junio de 2019 (7, 8), con los datos más maduros, las diferencias alcanzaron la significación estadística. Por lo que respecta al ensayo MONARCH-3, la HR que se obtuvo con el 81% de eventos fue de 0,754 (IC 95%: 0,584-0,974; p=0,0301), pero sin alcanzar la significación preespecificada para ese análisis intermedio, por lo que se está a la espera del análisis final.

Junto con el beneficio en SLP, el tratamiento con abemaciclib puede ofrecer otras ventajas como retrasar la utilización de otras alternativas terapéuticas más tóxicas. Otro aspecto que se valoró en los dos ensayos fue el tiempo hasta la segunda progresión, obteniendo abemaciclib+fulvestrant una diferencia estadísticamente significativa frente a placebo+fulvestrant (HR 0,67; IC 95%: 0,562-0,809; p nominal p<0,0001), con un 32,4% de pacientes en el brazo de abemaciclib+fulvestrant libres de quimioterapia después de 5 años vs. un 14,7% en el brazo de placebo+fulvestrant. En este momento todavía hay 11% de pacientes en el brazo de abemaciclib + fulvestrant en tratamiento, vs. un 2% en el brazo de placebo+fulvestrant.

En los dos ensayos aleatorizados, MONARCH-3 y MONARCH-2, el comparador es el adecuado según las guías de tratamiento. El diseño del estudio MONARCH-3 y la estratificación de las pacientes parece adecuada, teniendo en cuenta las diferencias que existen, entre las pacientes que presentan enfermedad visceral y las que presentan enfermedad ósea únicamente. Al excluir pacientes con metástasis cerebrales estables y cáncer de mama inflamatorio, la población incluida en este ensayo podría presentar un pronóstico más favorable que la población general con cáncer de mama metastásico.

En cuanto al diseño del ensayo MONARCH-2, se pueden realizar una serie de matizaciones. En primer lugar, los criterios de selección parecen adecuados, aunque del mismo modo que sucedió con palbociclib y ribociclib, se excluyeron a los pacientes con metástasis a nivel del SNC. Tanto en el ensayo MONARCH-2, como en el estudio MONALESSA-3 (10), realizado con ribociclib, se excluyeron a las pacientes que habían recibido tratamiento quimioterápico previo en el contexto metastásico. Por otro lado, en el estudio PALOMA-3 (11), ensayo que evaluó la eficacia de palbociclib, un 37,7% habían recibido dos o más líneas de tratamiento en enfermedad avanzada. Otro aspecto que diferencia los criterios de selección de abemaciclib y ribociclib de los de palbociclib, es la exclusión de pacientes con cáncer de mama inflamatorio.

Tanto el estudio MONARCH-2, como el estudio MONARCH-3 son ensayos doble ciego con un buen diseño del enmascaramiento. Sin embargo, es probable que la ocultación no fuera suficiente para enmascarar la asignación. La aparición de diarrea en los pacientes tratados con abemaciclib también podría identificar el brazo de tratamiento. En este sentido, el porcentaje de pacientes que recibió tratamiento antidiarreico de soporte fue muy superior en los pacientes tratados con abemaciclib, que en los pacientes tratados con placebo.

El porcentaje de pacientes de raza caucásica fue menor que en otros ensayos realizados con inhibidores de CDK4/6, este aspecto puede limitar la validez externa del ensayo. En el análisis de subgrupos del ensayo MONARCH-3, se observó una mayor eficacia de abemaciclib en las pacientes de raza asiática en comparación con las pacientes de raza caucásica. Sin embargo, en el estudio MONARCH-2 no se observó esta diferencia. En otros estudios realizados con inhibidores de la CDK 4/6, tampoco se observó esta interacción.

La evidencia disponible para la indicación de abemaciclib en combinación con fulvestrant como terapia endocrina inicial es limitada. La evidencia disponible para la indicación de abemaciclib en primera línea de enfermedad metastásica se basa en los datos del ensayo MONARCH-2 en combinación con fulvestrant en resistencias primarias y secundarias en situación de neo-adyuvancia y en los resultados del ensayo MONARCH-3 en combinación con IA en pacientes metastásicas de novo. Además, se tuvieron en cuenta los resultados de un subgrupo de pacientes del estudio MONARCH-2, que recibieron de novo esta combinación. Al analizar la SLP, no se pudieron detectar diferencias estadísticamente significativas entre los 28 pacientes tratados con la combinación y los 16 pacientes tratados con placebo junto con fulvestrant (HR: 0,454; IC95%: 0,179 a 1,154).

En mujeres pre o perimenopáusicas el tratamiento se debe combinar con un agonista de la hormona luteinizante (LHRH).

Actualmente no hay ningún estudio publicado que compare la eficacia de abemaciclib frente a otros inhibidores de CDK4/6. Por ese motivo se ha realizado un metanálisis en red (MAR) para comparar la eficacia de abemaciclib, ribociclib y palbociclib en pacientes con carcinoma de mama metastásico en primera línea. Se incluyeron los ensayos clínicos pivotaes MONARCH-3 de abemaciclib, PALOMA-1 (12) y PALOMA-2 (11) de palbociclib y MONALEESA-2 (13) de ribociclib. El MAR se realizó mediante modelos bayesianos utilizando cadenas de Monte Carlo. Se utilizó un modelo de efectos

fijos al ver que presentaba un buen ajuste. Se analizó la SLP evaluada por el investigador, en esta variable no se observaron diferencias entre los tres fármacos. Estos resultados son similares a los obtenidos por otros investigadores (14). Este tipo de análisis presentan una serie de limitaciones, como la heterogeneidad en las características de las pacientes incluidas en los distintos ensayos clínicos.

Un análisis indirecto ajustado de ensayos controlados aleatorios que comparó abemaciclib, palbociclib y ribociclib en 3743 pacientes con cáncer de mama metastásico RH positivo, mostró resultados similares en las variables SLP y TRO en primera y segunda línea, con diferente perfil de toxicidad (15). Otros estudios muestran que los inhibidores de CDK4/6 aprobados actualmente mejoran la SLP y la SG cuando se usan en combinación con terapia hormonal, en pacientes con cáncer de mama metastásico HR+/HER2 negativo (16).

Por lo que respecta a la combinación de everolimus con exemestano, se dispone del ensayo clínico BOLERO-2 (17). En este estudio se evaluó la combinación de everolimus y exemestano frente a exemestano. Más del 80% de las pacientes habían recibido 2 o más tratamientos previos. El tratamiento con everolimus y exemestano alcanzó un incremento de la SLP estadísticamente significativo (7,8 vs. 3,2 meses; HR = 0,45; IC 95%, 0,38-0,54). No existe ningún estudio que compare el uso de everolimus frente a los inhibidores de ciclinas. Además, teniendo en cuenta las diferencias en el diseño de los estudios y el distinto perfil de seguridad, no es posible realizar comparaciones indirectas con el suficiente rigor metodológico.

Abemaciclib puede considerarse un fármaco con una buena tolerancia, a pesar del elevado porcentaje de reacciones adversas, éstas se pueden manejar generalmente con reducciones de dosis y con tratamientos de soporte. La adherencia al tratamiento en los ensayos fue muy elevada y los primeros datos de vida real disponibles, sugieren también una buena adherencia (18).

La tasa de diarrea fue similar en los tres estudios analizados, y junto con la neutropenia son las reacciones adversas más características. Generalmente, la incidencia de diarrea es mayor durante el primer mes de tratamiento, disminuyendo posteriormente. Actualmente, no se recomienda utilizar profilaxis para el tratamiento de la diarrea asociada a abemaciclib. Sin embargo, el propio paciente debe empezar el tratamiento con un agente antidiarreico al primer signo de heces blandas, aumentar los fluidos orales y notificarlo a sus profesionales sanitarios. En comparación con palbociclib y ribociclib, donde la neutropenia fue la reacción adversa más notificada, abemaciclib presenta una mayor incidencia de diarrea y un menor porcentaje de neutropenia.

En los pacientes tratados con abemaciclib hubo una mayor incidencia de insuficiencia renal aguda. Se desconoce la causa exacta de esta reacción adversa, pudiéndose deber a varios factores, entre ellos, la acción directa de abemaciclib sobre los túbulos renales y la deshidratación producida por a la diarrea.

Las pacientes con carcinoma de mama avanzado presentan un mayor riesgo de eventos tromboembólicos, tanto la propia enfermedad como el tratamiento hormonal son dos factores que aumentan el riesgo. Además, según los datos de los ensayos clínicos, abemaciclib se asociaría con un riesgo adicional de trombosis.

Como se mencionó anteriormente, en el contexto de pacientes con cáncer de mama avanzado sin tratamiento sistémico previo en esta fase, los únicos datos de SG disponibles de abemaciclib provienen del ensayo MONARCH-3. En este estudio, el beneficio obtenido en relación con la SLP no se tradujo en un beneficio en SG, si bien los resultados son inmaduros y no valorables para indicar cuál es el beneficio final en SG. En el estudio MONALEESA-7 (19), en pacientes pre o peri menopáusicas, ribociclib alcanzó una HR en SG de 0,71 (IC95%: 0,54-0,95; p = 0,00973) estadísticamente significativa, corte de datos de 30-noviembre-2018. En este caso, es

difícil cuantificar el beneficio neto por el bajo número de eventos (24,8% en el grupo de ribociclib y 32,3% en el grupo de placebo); además tras 42 meses de seguimiento no se alcanza la mediana de SG en la rama de ribociclib y fue de 40,9 meses en la rama de placebo. En una actualización posterior, el grupo que recibió ribociclib alcanzó una mediana de SG de 58,7 meses frente a 48,0 meses en el grupo que recibió placebo (HR 0,76; IC 95%, 0,61-0,96), se estimó que la SG a los 48 meses fue del 60% y del 50% con ribociclib y placebo, respectivamente (20). En pacientes postmenopáusicas, ribociclib dispone de los datos del ensayo MONALEESA-2. La adición del ribociclib al tratamiento con letrozol incrementó la SLP de forma significativa (HR: 0,568, IC95%: 0,457 – 0,704). A fecha de corte de datos de 10-junio-2021, después de una mediana de seguimiento de 6,6 años, con 54,2% y 65,6% de eventos en el brazo de ribociclib+letrozol y placebo+letrozol, respectivamente, la mediana de la SG fue de 63,9 (IC 95%, 52,4-71,0) vs. 51,4 (IC 95%, 47,2-59,7) meses, estadísticamente significativa (HR 0,765; IC 95%: 0,628-0,932;  $p=0,004$ ) y tasas de SG libre de eventos del 44,2% y 32,0%, a los 72 meses, respectivamente (21). En el caso de palbociclib, el ensayo PALOMA-2 valoró la eficacia del fármaco en mujeres posmenopáusicas que no habían recibido terapia sistémica previa. El análisis final de SG (variable secundaria clave) del ensayo PALOMA-2 no mostró una diferencia estadísticamente significativa para palbociclib administrado con letrozol en comparación con placebo y letrozol, como tratamiento de primera línea en el cáncer de mama metastásico HER2-negativo y receptor hormonal positivo (22), si bien, la interpretación de los resultados de SG está limitada por el alto porcentaje de pérdidas durante el seguimiento o censurados entre los brazos de tratamiento (13% en el brazo experimental y 21% en el brazo de control). Después de una mediana de seguimiento de 90 meses, el 10% de los pacientes del grupo de combinación frente al 2% del grupo de control seguían con el tratamiento del estudio en el momento del análisis final (fecha corte datos 15-noviembre-2021), la mediana de SG fue de 53,9 (IC 95%: 49,8–60,8) meses con palbociclib/letrozol frente a 51,2 (IC 95%: 43,7–58,9) meses con letrozol solo (HR 0,956; IC 95%, 0,777–1,177;  $p=0,3378$ ), resultados no estadísticamente significativos, presentados en la reunión anual de la ASCO 2022 (22). Adicionalmente palbociclib dispone de datos publicados en vida real, estudio p-REALITYX, en el que palbociclib demostró un beneficio estadísticamente significativo en SG (23). Sin embargo, estos resultados provenientes de un estudio de cohortes, con menor nivel de evidencia, no alcanza la solidez y fiabilidad de un beneficio en supervivencia mostrado en ensayos clínicos.

Tal y como describe Tanguy et al. en su artículo (24), los cuatro ensayos clínicos previamente descritos no tienen la suficiente potencia estadística para detectar diferencias en SG, con independencia de la madurez de los resultados. Por lo tanto, las aparentes diferencias en SG podrían deberse además al bajo poder estadístico de los diferentes ensayos para esta variable.

En cuanto a los datos disponibles en pacientes previamente tratadas en fase localmente avanzada o metastásica, o bien en pacientes con recaída temprana (durante o dentro de los 12 meses siguientes) a la terapia (neo)adyuvante, abemaciclib obtuvo diferencias estadísticamente significativas en SG, según los datos del ensayo MONARCH-2. En la misma línea, ribociclib también mejoró la SG significativamente según los datos del ensayo MONALEESA-3, realizado en primera y segunda línea de pacientes postmenopáusicas en combinación con fulvestrant. En cambio, palbociclib no presentó diferencias estadísticamente significativas en SG, según los datos del estudio PALOMA-3 (25), aunque un análisis exploratorio actualizado de SG con una mediana de seguimiento más prolongada de 73,3 meses, la mediana de SG fue de 34,8 (IC 95%: 28,8-39,9) meses en el grupo de palbociclib y de 28,0 (IC 95%: 23,5-33,8) meses en el grupo de placebo (HR 0,81; IC 95%, 0,65–0,99), diferencia estadísticamente significativa (26). Si bien ninguno de los

tres ensayos tiene la suficiente potencia para detectar diferencias en mortalidad, se trata de una variable clave para verificar la eficacia clínica de la terapia. Análogamente a la sección anterior, las aparentes diferencias entre los medicamentos para la SG podrían deberse además, al bajo poder estadístico de los diferentes ensayos para esta variable.

Se puede considerar que abemaciclib, palbociclib y ribociclib presentan una eficacia similar en SLP, sin embargo, con palbociclib no se ha confirmado que la mejora de SLP se traduzca en beneficio en SG en pacientes no pretratadas. Por otra parte, estos fármacos difieren en aspectos importantes como son la toxicidad y la monitorización. La principal toxicidad de abemaciclib es la diarrea, siendo la tasa de neutropenia mucho menor que la de palbociclib y ribociclib. En cuanto a la monitorización, ribociclib precisa monitorización electrocardiográfica al prologar el intervalo QT, en cambio en los estudios realizados con abemaciclib no se observó prolongación del intervalo QT. Otro aspecto a valorar es la monitorización de la función hepática, tanto abemaciclib como ribociclib precisan del control de la función hepática antes y durante el tratamiento. Abemaciclib a diferencia de palbociclib y ribociclib presenta un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica.

El estudio MONARCH-1 merece una reflexión aparte. La población incluida en este ensayo estaba altamente pretratada y en este contexto hay muy pocas opciones de tratamiento disponibles. Teniendo en cuenta que la TRO obtenida por abemaciclib no fue superior al 15%, todavía existen dudas acerca del beneficio clínico de abemaciclib en este grupo de pacientes. En base a los resultados obtenidos, la indicación de abemaciclib en monoterapia no estaría clínicamente justificada, al no poder concluir un balance beneficio-riesgo positivo. Por ese motivo, no se incluyó dicha indicación en la ficha técnica del medicamento.

## CONCLUSIÓN

La adición de abemaciclib a la terapia hormonal ha mostrado incrementar la SLP en primera línea de tratamiento en pacientes con carcinoma de mama HR+, HER2(-) en estadios avanzados (MONARCH-3). Se evaluó principalmente en combinación con inhibidores de la aromatasa, obteniendo una SLP de 28 meses en el grupo de abemaciclib + letrozol frente a 15 meses en el grupo de letrozol (HR=0,54), siendo las diferencias estadísticamente significativas. No se alcanzaron diferencias en SG (datos inmaduros).

Abemaciclib asociado a fulvestrant en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico RH+, HER2- (ensayo MONARCH-2, realizado en pacientes con resistencias primarias y secundarias en neo-adyuvancia (primera línea de enfermedad metastásica) y en pacientes con resistencias primarias y secundarias en enfermedad metastásica tras un tratamiento hormonal (segunda línea), alcanzó una SLP de 16,9 meses frente a los 9,3 meses obtenidos con el tratamiento de fulvestrant en monoterapia, según los últimos datos publicados. Las diferencias fueron estadísticamente significativas tanto en SLP, como en SG. El tratamiento combinado no afectó a la calidad de vida de las pacientes.

En pacientes con tratamiento hormonal previo, además, del tratamiento con inhibidores de ciclinas, se puede considerar la utilización de everolimus en combinación con exemestano.

El perfil de seguridad obtenido por abemaciclib en los distintos ensayos clínicos pivotaes fue muy similar, siendo independiente del tratamiento hormonal concomitante. Sin embargo, existen diferencias en comparación con palbociclib y ribociclib, principalmente por la mayor tasa de diarreas y la menor neutropenia de abemaciclib. Se debe monitorizar estrechamente la presencia de eventos tromboembólicos con abemaciclib.

En relación a la eficacia comparada de los inhibidores de las quinasas dependientes de ciclina (CDK) 4 y 6 disponibles, en pacientes con cáncer de mama RH+, HER2-, localmente avanzado o metastásico:

*-En primera línea de tratamiento hormonal:* De acuerdo con los datos de SLP, se observa que tanto abemaciclib como palbociclib y ribociclib presentan un beneficio importante comparado con la hormonoterapia sola en primera línea, sin que sea posible estimar entre ellos diferencias relevantes en eficacia. En términos de SG, variable clínica final, y de acuerdo con los datos existentes por el momento, considerando las incertidumbres y divergencias en el diseño de los estudios, no es posible establecer claramente una diferencia entre abemaciclib y ribociclib y ambos fármacos serían alternativas de similar beneficio clínico, salvo en los casos en que por toxicidad previsible se prefiera uno sobre otro. Con ribociclib se ha mostrado un beneficio significativo en SG para pacientes pre-/peri- y postmenopáusicas en los estudios MONALEESA-7 (HR 0,71 (IC 95%: 0,54-0,95; p=0,00973) y MONALEESA-2, (HR 0,765; IC 95%: 0,628-0,932; p=0,004) respectivamente. Para abemaciclib, un segundo análisis provisional de SG muestra HR 0,754 (IC 95%: 0,584-0,974; p=0,0301), sin alcanzar la significación preespecificada para ese análisis intermedio, por lo que se está a la espera del análisis final previsto en 2023. Sin embargo, los resultados del análisis final con palbociclib recientemente presentados en reunión anual de la ASCO 2022 no han mostrado mejorar la SG en estas pacientes (HR 0,956; IC 95%, 0,777-1,177) (22).

*-Para pacientes en situación de resistencia primaria o secundaria durante el tratamiento neo-adyuvante en el caso de abemaciclib o pacientes que han recibido un tratamiento hormonal previo para enfermedad metastásica (ribociclib y palbociclib) o en situación de resistencia hormonal primaria o secundaria en enfermedad metastásica (abemaciclib):* De acuerdo con los datos de SLP, se observa que tanto abemaciclib como palbociclib y ribociclib presentan un beneficio en SLP, sin que sea posible estimar entre ellos diferencias relevantes en eficacia. En términos de SG, variable clínica final, tanto abemaciclib como ribociclib y palbociclib (este último en un análisis exploratorio más maduro) han mostrado beneficio. Existen incertidumbres y divergencias en el diseño y poblaciones de los estudios. Ribociclib, palbociclib y abemaciclib se pueden considerar alternativas de similar beneficio clínico salvo en los casos en que por toxicidad previsible se prefiera uno sobre otro.

Por el momento, no se dispone de suficiente evidencia para utilizar el tratamiento secuencial con inhibidores de ciclinas, tras la progresión a uno anterior.

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

Con los datos disponibles no es posible valorar el beneficio clínico del uso de abemaciclib en monoterapia en pacientes intensamente pretratadas en términos de SLP.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*La elección entre abemaciclib, ribociclib o palbociclib deberá tener en cuenta los aspectos previos comentados en las conclusiones finales y criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

1. International Agency for Research on Cancer (Globocan). Cancer today: Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2018 [Internet]. World Health Organization. 2018 [citado 13 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2018. 2018.
3. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 1 de agosto de 2018;29(8):1634-57.
4. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol. noviembre de 2017;35(32):3638-46.
5. Ficha técnica Verzenios® (abemaciclib) actualizada a fecha 22/02/2023. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_es.pdf)
6. Sledge GWJ, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. J Clin Oncol. septiembre de 2017;35(25):2875-84.
7. Sledge G, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Overall survival of abemaciclib plus fulvestrant in patients with HR+, HER2- advanced breast cancer. Ann Oncol. 2019;20(suppl\_5):v851-934.
8. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019;Sep 29.
9. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, Cortés J, Diéras V, Patt D, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. Clin Cancer Res. 1 de septiembre de 2017;23(17):5218-24.
10. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol. 2018;36(24):2465-72.
11. Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2015;373(3):209-19.
12. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol. enero de 2015;16(1):25-35.
13. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med.



- 2016;375(18):1738-48.
14. Messina C, Cattrini C, Buzzatti G, Cerbone L, Zanardi E, Messina M, et al. CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat.* noviembre de 2018;172(1):9-21.
  15. Petrelli F, Ghidini A, Pedersini R, Cabiddu M, Borgonovo K, Parati MC, et al. Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Apr;174(3):597-604. doi: 10.1007/s10549-019-05133-y.
  16. George MA, Qureshi S, Omene C, Toppmeyer DL, Ganesan S. Clinical and Pharmacologic Differences of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. *Front Oncol.* 2021;11:693104. Published 2021 Jul 12. doi:10.3389/fonc.2021.693104
  17. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahnoud T, et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 9 de febrero de 2012;366(6):520-9.
  18. Smyth, E.N., Beyrer, J., Saverno, K.R. et al. Real-World Patient Characteristics, Utilization Patterns, and Outcomes of US Patients with HR+, HER2- Metastatic Breast Cancer Treated with Abemaciclib. *Drugs - Real World Outcomes* 9, 681–693 (2022)
  19. Hurvitz SA, Im S-A, Lu Y-S, Colleoni M, Franke FA, Bardia A, et al. Phase III MONALEESA-7 trial of premenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy ± ribociclib: Overall survival (OS) results. *J Clin Oncol.* 20 de junio de 2019;37(18\_suppl):LBA1008-LBA1008.
  20. Lu YS, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Cardoso F, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res.* 2022 Mar 1;28(5):851-859. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3032. PMID: 34965945.
  21. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 942- 950.
  22. Finn RS, Rugo HS, Dieras VC, et al: Overall survival with first-line palbociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Analyses from PALOMA-2. 2022 ASCO Annual Meeting. Abstract LBA1003. Presented June 4, 2022. Disponible en: <https://ascopost.com/issues/october-10-2022-supplement-breast-cancer-almanac/no-overall-survival-benefit-reported-with-palbociclibletrozole-in-advanced-breast-cancer>. Disponible en: <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/208020>
  23. Rugo HS, Brufsky A, Liu X, Li B, McRoy L, Chen C, et al. Real-world study of overall survival with palbociclib plus aromatase inhibitor in HR+/HER2- metastatic breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2022 Oct 11;8(1):114. doi: 10.1038/s41523-022-00479-x.
  24. Tanguy M-L, Cabel L, Berger F, Pierga J-Y, Savignoni A, Bidard F-C. PERSPECTIVE Cdk4/6 inhibitors and overall survival: power of first-line trials in metastatic breast cancer. *npj Breast Cancer.* 2018;4:14.
  25. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(20):1926–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1810527
  26. Cristofanilli M, Rugo HS, Im SA, Slamon DJ, Harbeck N, Bondarenko I, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Women with HR+/HER2- ABC: Updated Exploratory Analyses of PALOMA-3, a Double-blind, Phase III Randomized Study. *Clin Cancer Res.* 2022 Aug 15;28(16):3433-3442. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0305.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde**

**Vicente Gimeno Ballester.** FEA en Farmacia Hospitalaria en el Hospital General San Jorge (Huesca).

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, el Foro Español de Pacientes y la Alianza Global de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC de la REvalMed SNS.

## ANEXO

Tabla 1: Datos Supervivencia Global<sup>4</sup>

|                        | Primera línea Tratamiento   |                                   | Pacientes Previamente Tratadas con terapia Endocrina |                          |
|------------------------|---|-----------------------------------|--|--------------------------|
| <b>ABEMACICLIB</b>     |   |                                   |  |                          |
| <b>Ensayo</b>          | <b>MONARCH-3 (Post-menopáusicas)</b>                              |                                   | <b>MONARCH-2 (Pre ó Post-menopáusicas)</b>           |                          |
| <b>Rama</b>            | Inh. Ciclina CDK4/6 + Inhibidor Aromatasa                         | Placebo + Inhibidor Aromatasa     | Inh. Ciclina CDK4/6 + FLuvestrant                    | Placebo + Fulvestrant    |
| <b>Mediana (meses)</b> | 67,1  | 54,5                              | 46,7   | 37,3                     |
| <b>HR</b>              | 0,754 (IC 95 %: 0,584-0,974) p=0,0301 (no sig)                    |                                   | 0,757 (IC 95%: 0,606-0,945)                          |                          |
| <b>RIBOCICLIB</b>      |   |                                   |  |                          |
| <b>Ensayo</b>          | <b>MONALEESA-7 (Pre o Peri-menopáusicas)</b>                      |                                   |  |                          |
| <b>Rama</b>            | Inh. Ciclina CDK4/6 + Inhibidor Aromatasa                         | Placebo + Inhibidor Aromatasa     |  |                          |
| <b>Mediana (meses)</b> | 58,7  | 48,0                              |  |                          |
| <b>HR</b>              | 0,76 (IC 95%: 0,61-0,96) p = 0,00973                              |                                   |  |                          |
| <b>Ensayo</b>          | <b>MONALEESA-2 (Post-menopáusicas)</b>                            |                                   |  |                          |
| <b>Rama</b>            | Inh. Ciclina CDK4/6 + Letrozol                                    | Inh. Ciclina CDK4/6 + Letrozol    |  |                          |
|                        | 63,9 (IC 95%: 52,4-71,0)  | 63,9 (IC 95%: 52,4-71,0)          |  |                          |
|                        | 0,765 (IC 95%: 0,628-0,932) p=0,004                               |                                   |  |                          |
| <b>Ensayo</b>          | <b>MONALEESA-3 (Post-menopáusicas) Análisis Toda la población</b> |                                   |  |                          |
| <b>Rama</b>            |   | Inh. Ciclina CDK4/6 + Fulvestrant | Placebo + Fulvestrant                                |                          |
|                        |   | 53,7 (IC95%: 46,9-NR)             | 41,5 (IC95%: 37,4-49,0)                              |                          |
|                        |   | 0,73 (IC95%: 0,59-0,90)           |  |                          |
| <b>Subgrupos</b>       | <b>MONALEESA-3 (Post-menopáusicas)</b>                            |                                   | <b>MONALEESA-3 (Post-menopáusicas)</b>               |                          |
| <b>Rama</b>            | Inh. Ciclina CDK4/6 + Fulvestrant                                 | Placebo + Fulvestrant             | Inh. Ciclina CDK4/6 + Fulvestrant                    | Placebo + Fulvestrant    |
| <b>Mediana (meses)</b> | NR (IC 95%: 59,9-NR)  | 51,8 (IC95%: 40,4-57,6)           | 39,7 (IC 95%: 37,4-49,6)                             | 33,7 (IC 95%: 27,8-41,3) |
| <b>HR</b>              | 0,64 (IC 95%: 0,46-0,88)  |                                   | 0,78 (IC 95%: 0,59-1,04)                             |                          |
|                        | P interacción= 0,3680   |                                   |  |                          |
| <b>PALBOCICLIB</b>     |   |                                   |  |                          |
| <b>Ensayo</b>          | <b>PALOMA-2 (Post.menopáusicas)</b>                               |                                   | <b>PALOMA-3</b>                                      |                          |
| <b>Ramas</b>           | Inh. Ciclina CDK4/6 + Letrozol                                    | Inh. Ciclina CDK4/6 + Letrozol    | Inh. Ciclina CDK4/6 + Fulvestrant                    | Placebo + Fulvestrant    |
| <b>Mediana (meses)</b> | 53,9 (IC 95%: 49,8-60,8)  | 51,2 (IC 95%: 43,7-58,9)          | 34,8 (IC 95%: 28,8-39,9)                             | 28,0 (IC 95%: 23,5-33,8) |
| <b>HR</b>              | 0,956; (IC 95%: 0,777-1,177) p = 0,3378                           |                                   | 0,81 (IC 95%: 0,65-0,99)                             |                          |

<sup>4</sup> Tabla aportada por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) para la actualización del IPT.

Figura 1. MONARCH 2: Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia global (Población con intención de tratar) (5)

