

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ribociclib (Kisqali®) en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico

IPT, 24/2018. V2

Fecha de publicación: 10 de marzo de 2020¹

Según los datos Globocan (1), se estima que durante el 2018 se diagnosticarán en España 32.825 nuevos casos. 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.

En el cáncer de mama se identifican varios subgrupos definidos según características genómicas o moleculares. Desde el punto de vista clínico se definen tres grandes grupos con implicación en la selección de la mejor estrategia terapéutica: tumores con receptores hormonales (RH) positivos para estrógenos +/- progesterona y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo (RH+ y Her2-), tumores HER2 positivo (sobre-expresan la proteína HER2 o amplifican el gen *c-erbB-2*), y tumores triple negativo (no expresan receptores hormonales ni HER2). Aproximadamente 2/3 de los tumores tienen expresión de receptores hormonales (2,3).

El cáncer de mama metastásico supone en torno a un 5% de los diagnósticos iniciales y se estima que un 20% de las pacientes presentan una recaída a distancia después de haber recibido un tratamiento local/regional y sistémico adecuado.

Aproximadamente, 1/3 de las pacientes actualmente con cáncer de mama metastásico RH+/HER-2 negativo sobreviven más allá de los 5 años. Para este subgrupo, el tratamiento hormonal es la principal opción terapéutica. De acuerdo con las principales guías de práctica clínica, solo se contempla la opción de tratamiento quimioterápico en aquellos casos en los que la extensión de la enfermedad o su localización resulta amenazante a corto plazo para la vida de la paciente, o cuando hay una afectación visceral importante o muy sintomática (4).

En la selección del mejor tratamiento endocrino influye el estado hormonal de la paciente, debiéndose realizar una adecuada diferenciación entre la paciente pre-menopáusica y la post-menopáusica (2).

Actualmente, la primera línea de tratamiento hormonal para las pacientes que no han recibido ningún tipo de tratamiento previo es un inhibidor de aromatasa (IA) o fulvestrant. Mientras que para la paciente que ha recibido tratamiento previamente, las opciones pasan por el uso de un inhibidor de aromatasa (si han transcurrido más de 12 meses desde la finalización de tratamiento adyuvante endocrino previo) o bien fulvestrant (5,6,7).

Las medianas de tiempo hasta la progresión oscilan desde los 10 a los 20 meses en función del volumen de enfermedad metastásica, la

localización de la misma, y el escenario de mayor o menor hormono-sensibilidad (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 everólimus y exemestano han demostrado ser estrategias eficaces.

A pesar de la definición clínica y biológica de hormonodependencia, en torno a un 40% de las pacientes son resistentes desde el inicio (resistencia natural o intrínseca) y el 100% de las que responden terminan desarrollando resistencias al tratamiento hormonal (resistencia adquirida). En ese momento, frecuentemente las pacientes reciben quimioterapia, con baja o moderada actividad clínica y habitualmente asociada a una toxicidad significativa (4).

En los últimos dos 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, como en pacientes resistentes en combinación con fulvestrant.

RIBOCICLIB (KISQALI®)

Ribociclib está indicado para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor hormonal (HR) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, en combinación con un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant como tratamiento hormonal inicial, o en mujeres que han recibido tratamiento hormonal previo (8).

El tratamiento con ribociclib lo debe iniciar un médico con experiencia en el uso de tratamientos para el cáncer.

La dosis recomendada es de 600 mg de ribociclib (tres 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. El tratamiento debe continuar mientras la paciente obtenga beneficio clínico de la terapia o hasta que se presente una toxicidad inaceptable.

El inhibidor de la aromatasa se debe tomar por vía oral una vez al día de forma continuada y fulvestrant se administrará por vía intramuscular a dosis de 500 mg cada 28 días (la tres primeras dosis se administrarán cada 14 días). En pacientes premenopáusicas se debe bloquear la función ovárica mediante el uso de análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), cirugía (ooforectomía) o radioterapia.

Ribociclib se puede tomar con o sin comida. Se debe evitar la administración concomitante de inhibidores potentes del citocromo CYP3A4, incluyendo granada, pomelo y zumo de los mismos, ya que pueden aumentar la exposición de ribociclib.

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

Ribociclib (LEE011) es un inhibidor selectivo y reversible de las quinasas dependientes de ciclina (CDK) 4 y 6 que presenta una adecuada biodisponibilidad oral.

La ciclina D1 y las CDK 4/6 son proteínas con una función biológica muy relevante en el control del ciclo celular. Ribociclib a través de la inhibición de CDK4/6, reduce la proliferación celular mediante el bloqueo de la progresión de la célula de la fase G1 a la fase S del ciclo celular.

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 22 de enero de 2020.

Estudios con ribociclib en diferentes paneles de líneas celulares de cáncer de mama muestran una alta actividad antitumoral en subtipos luminales (RH+/HER2-). Estos estudios muestran también la capacidad de ribociclib para disminuir el estado de fosforilación de la proteína de retinoblastoma, lo cual se correlaciona con regresión del tumor en modelos in vivo. Estos mismos modelos muestran una mayor actividad antitumoral cuando se dan de manera combinada con letrozol (8).

Desde el punto de vista farmacocinético, ribociclib tiene una absorción rápida, alcanzándose la concentración máxima a las 2-4 horas tras la ingesta. Su aclaramiento en humanos sanos es moderado, con una semivida plasmática de 30-55 horas. Los principales sistemas encargados del aclaramiento metabólico de ribociclib son el CYP3A4, y en menor medida FMO3. Por este motivo, debe evitarse el uso concomitante de fármacos inductores o inhibidores potentes de CYP3A4.

Ribociclib y sus metabolitos se eliminan principalmente por vía fecal, con una pequeña contribución de la vía renal. No se han observado alteraciones relevantes en pacientes con alteración leve y moderada del aclaramiento renal. No hay datos en pacientes con alteración severa de la función renal (aclaramiento de creatinina <30 ml/min/1,73 m²). La exposición al fármaco se duplicó en aquellas pacientes con disfunción hepática moderada o severa. Si bien, en un estudio en pacientes con disfunción hepática moderada (N=47) no se observaron alteraciones relevantes. No obstante, esto debe confirmarse en nuevos estudios.

Por tanto, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, con un control estrecho de los signos de toxicidad. Tampoco es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase Child-Pugh A), de acuerdo a un estudio farmacocinético en individuos sanos y en individuos sin cáncer con la función hepática alterada. Las pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase Child-Pugh B) y con insuficiencia hepática grave (clase Child-Pugh C) pueden presentar un aumento de la exposición a ribociclib y se recomienda una dosis inicial de 400 mg de ribociclib una vez al día.

Eficacia

La evidencia de eficacia de ribociclib se basa en el programa MONALEESA consistente en tres estudios fase III: CLEE011A2301 (MONALEESA-2) en primera línea de pacientes postmenopáusicas en combinación con IA, CLEE011E2301 (MONALEESA-7) en primera línea de pacientes premenopáusicas en combinación con tamoxifeno y goserelina o IA y goserelina, y CLEE011F2301 (MONALEESA-3) en primera y segunda línea de pacientes postmenopáusicas en combinación con fulvestrant (9).

Primera línea en pacientes postmenopáusicas en combinación con IA

El estudio pivotal CLEE011A2301 (MONALEESA-2) es un estudio fase III multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego que compara la administración de la combinación de ribociclib y letrozol frente a letrozol y placebo, en pacientes postmenopáusicas diagnosticadas de cáncer de mama avanzado o metastásico RH+/HER2-, que no hubieran recibido ninguna terapia sistémica previa para enfermedad avanzada. Entre los criterios de inclusión del estudio se destaca la presencia de enfermedad medible según los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos «Response Evaluation Criteria in Solid Tumors» RECIST (v1.1) o al menos una lesión lítica ósea, estado funcional según ECOG de 0 a 1 y función medular y orgánica adecuada. Además, se incluyeron pacientes que habían recibido terapia adyuvante o neoadyuvante previa con letrozol o anastrozol, siempre que el intervalo libre de enfermedad hubiese sido superior a

12 meses desde la finalización del tratamiento hasta la aleatorización.

El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP). Como objetivos secundarios se establecieron: la supervivencia global, la tasa de repuesta global (TRG) y de beneficio clínico (respuesta global y enfermedad estable durante al menos 24 semanas), la seguridad y tolerabilidad, y la calidad de vida. El estudio también incluyó como objetivos exploratorios la búsqueda de biomarcadores, entre otros.

Se aleatorizaron un total de 668 pacientes en una proporción de 1:1 para recibir 600 mg de ribociclib y letrozol (n=334), o bien placebo y letrozol (n=334), estratificados según la presencia de metástasis viscerales en hígado y/o pulmón (Sí [n=292 (44%)]) frente a su ausencia [n=376 (56%)]). No se permitió el cruce de las pacientes al brazo de ribociclib durante el estudio, ni después de la progresión de la enfermedad.

Las principales características de las pacientes estuvieron bien balanceadas entre los 2 brazos del ensayo. Las pacientes que se incluyeron en este estudio tenían una mediana de edad de 62 años (intervalo: 23 a 91). El 44,2% tenían al menos 65 años. Las pacientes incluidas eran en su mayoría caucásicas (82,2%), con un pequeño porcentaje de asiáticas (7,6%), y mujeres de raza negra (2,5%). Todas las pacientes presentaban un estado funcional ECOG de 0 o 1. El 43,6% de las pacientes habían recibido quimioterapia en el contexto neoadyuvante o adyuvante, y el 52,4% habían recibido tratamiento antihormonal en el contexto neoadyuvante o adyuvante antes de la entrada en el estudio. El 34% de las pacientes eran metastásicas de novo. El 22,0% de la población global del estudio tenía enfermedad ósea exclusivamente, y el 58,8% presentaba enfermedad visceral. Las pacientes con tratamiento (neo) adyuvante previo con anastrozol o letrozol debían haber completado dicho tratamiento al menos 12 meses antes de la aleatorización al ensayo.

La variable principal del estudio se alcanzó en el análisis intermedio planificado que se llevó a cabo después de observar el 80% de los eventos planeados de supervivencia libre de progresión (SLP), utilizando la escala de criterios RECIST v1.1, basado en la valoración del investigador en la población total (todos los pacientes aleatorizados), y confirmada por una valoración radiológica ciega por un comité central independiente.

Los resultados de eficacia demostraron una mejora estadísticamente significativa de la SLP en las pacientes que recibieron ribociclib más letrozol comparado con las pacientes que recibieron placebo más letrozol tras su evaluación a los 12, 18 y 24 meses (8) (ver tabla 1). Los últimos datos analizados del ECA pivotal mostraron que la combinación de ribociclib + letrozol aumentó en 9,3 meses la mediana de SLP frente a letrozol. Los datos de SLP a los 12 y 18 meses fueron coincidentes con la evaluación ciega del comité central. Con respecto a la tasa de respuesta global, la combinación mejora los resultados de la monoterapia (40,7% vs 27,5%). Con tasa de beneficio clínico superiores (79,9% vs 73,1%).

Tabla 1. Resultados de la variable SLP del ensayo clínico MONALEESA-2.

Resultado	Análisis intermedio de SLP* (datos de 29-Enero-2016)		Segunda actualización del análisis de SLP* (datos de 02-Enero-2017)	
	Ribociclib + letrozol (n = 334)	Placebo + letrozol (n = 334)	Ribociclib + letrozol (n = 334)	Placebo + letrozol (n = 334)
Mediana de SLP (meses) (IC 95%)	NA (19,3-NA)	14,7 (13,0-16,5)	25,3 (23,0-30,3)	16,0 (13,4-18,2)
Hazard ratio (IC 95%)	0,556 (0,429—0,720)		0,568 (0,457—0,704)	
Valor p	3,29x10 ⁻⁶		9,63x10 ⁻⁸	

*Datos del análisis de SLP evaluada por el investigador². Enero 2016 (12 meses); enero 2017 (24 meses).

NA: no alcanzada.

Los datos del estado de salud global/calidad de vida «EORTC-QLQ-C30» no mostraron diferencias significativas entre el brazo de ribociclib más letrozol y el brazo de placebo más letrozol.

Con respecto a la supervivencia global (SG), los datos resultaron inmaduros en el primer análisis y permanecen inmaduros en el análisis actualizado, con un 15,0% y 19,8% de eventos en los brazos experimental y de control respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas entre el brazo de ribociclib más letrozol y el brazo de placebo más letrozol (HR 0,746 [IC 95%: 0,517, 1,078]).

En los análisis de SLP por subgrupos pre-especificados se observó una reducción de la SLP en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en favor del brazo de ribociclib más letrozol en todos los subgrupos de pacientes individuales por edad, raza, quimioterapia previa adyuvante o neoadyuvante, terapia hormonal previa, afectación visceral de hígado y/o pulmón, y enfermedad metastásica sólo ósea. Esto fue evidente en pacientes con metástasis en el hígado y/o pulmón (HR de 0,561 [IC 95%: 0,424, 0,743], mediana de supervivencia libre de progresión [mSLP] 24,8 meses para ribociclib más letrozol frente a 13,4 meses para letrozol solo) o sin metástasis en el hígado y/o pulmón (HR de 0,597 [IC 95%: 0,426, 0,837], mediana de supervivencia libre de progresión (mPFS) 27,6 meses frente a 18,2 meses).

Cabe destacar que en un 42,4% de los sujetos se detectó al menos una desviación sobre el protocolo del estudio, siendo estas desviaciones de carácter grave en un 6,6% de los casos.

Primera línea en pacientes premenopáusicas (en combinación con goserelina más LHRH e IA, o fulvestrant o tamoxifeno)

En el estudio MONALEESA-7 (E2301) se incluyeron mujeres pre o perimenopáusicas, con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado irreseccable RH+/HER2-, en primera línea de tratamiento hormonal para enfermedad avanzada, ECOG 0 ó 1 o al menos una lesión lítica ósea y se excluyeron aquellas pacientes con ooforectomía bilateral quirúrgica. Podían haber recibido tratamiento hormonal para la enfermedad precoz (adyuvancia o neoadyuvancia) siempre y cuando hubieran transcurrido al menos 12 meses de la finalización de la adyuvancia. Los sujetos recibieron ribociclib o placebo. De manera simultánea, para aquellos casos de progresión durante la adyuvancia hormonal o antes de los 12 meses, se utilizó en combinación con LHRH e inhibidor de aromatasa (IA) si lo empleado en la adyuvancia era tamoxifeno. En el caso de haber empleado en la adyuvancia un inhibidor de aromatasa, la

combinación se debe realizar con fulvestrant o tamoxifeno. Todos los sujetos recibieron a su vez goserelina.

El objetivo primario del estudio fue la SLP. Se incluyen 672 mujeres, de las cuales el 60% no habían recibido tratamiento endocrino previamente, el 30% habían progresado durante el tratamiento hormonal adyuvante o neoadyuvante antes de los 12 meses de su finalización y el 9% fueron recaídas tardías. La tasa de respuestas también fue superior para la combinación con ribociclib (Respuestas globales: 39% vs 29% y tasa de beneficio clínico 80% vs 67%)

El estudio logra cumplir el objetivo primario después de 318 eventos de progresión con una mediana de seguimiento de 19,2 meses. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas a favor de la combinación con ribociclib (Hazard-ratio 0,553 IC95%: 0,441-0,694) con una mediana de SLP de 23,8 meses para ribociclib frente a 13,0 de la rama control. Estos resultados se confirman tras la evaluación que realiza el comité independiente (HR: 0,43 IC95% (0,29-0,63)). En el estudio MONALEESA-7 en pacientes pre o perimenopáusicas, también se muestran diferencias estadísticamente significativas a favor de la combinación con ribociclib en SG (HR 0,71, IC95% 0,54-0,95 con un valor de p unilateral estratificado Long-rank de 0,00973) (10). Si bien se ha demostrado un beneficio en SG, es difícil cuantificarlo de forma neta por el bajo número de eventos; además tras 42 meses de seguimiento no se alcanza la mediana de SG en la rama de ribociclib. Será interesante disponer de datos más maduros, con un mayor número de eventos que confirmen el beneficio observado en SG por el momento.

Primera y segunda línea en pacientes postmenopáusicas (en combinación con fulvestrant)

En el estudio MONALEESA-3 (CLEE011F2301), ensayo clínico fase III multicéntrico, controlado con placebo y doble ciego, se aleatorizaron 726 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado HR+/HER2- que no habían recibido ningún tratamiento hormonal previo o bien que habían recibido como máximo una línea de tratamiento endocrino previa para enfermedad avanzada a recibir la combinación de ribociclib y fulvestrant o fulvestrant más placebo.

Los pacientes incluidos en este estudio tenían una mediana de edad de 63 años (intervalo 31 a 89). Los pacientes incluidos eran caucásicos (85,3%), asiáticos (8,7%) o negros (0,7%) y casi todos los pacientes (99,7%) tenían un estado funcional ECOG de 0 ó 1. Se incluyeron en este estudio pacientes de primera y segunda línea (de los cuales el 19,1% presentaban enfermedad metastásica de novo). Antes de entrar en el ensayo el 42,7% de los pacientes habían recibido quimioterapia adyuvante y 13,1% neoadyuvante, mientras el 58,5% habían recibido tratamiento hormonal adyuvante y el 1,4% neoadyuvante y el 21% habían recibido tratamiento hormonal previo para cáncer de mama avanzado. El 21,2% presentaban enfermedad sólo ósea y el 60,5% enfermedad visceral.

El estudio logra su objetivo primario (SLP) después de alcanzarse 361 progresiones con un tiempo mediano de seguimiento de 20,4 meses. La combinación con ribociclib muestra una mediana de SLP significativamente superior (20,5 vs 12,8 meses HR: 0,593 IC95% 0,480-0,732). La mediana de SLP en primera línea fue de 33,6 meses (27,1 – 41,3) en el brazo de la combinación, frente a 19,2 meses (14,9 – 23,6) en el de fulvestrant monoterapia HR: 0,546 IC 95% (0,415-0,718). La mediana de SLP en segunda línea y recaída temprana fue de 14,6 meses en el brazo de la combinación, frente a 9,1 meses en el de fulvestrant monoterapia. HR: 0,571 IC 95% (0,443-0,737).

Recientemente han sido publicados los resultados de supervivencia global que muestran beneficio a favor de la combinación ribociclib y fulvestrant. Con una mediana de seguimiento de 39,4 meses, la mediana de SG no se alcanzó en el

brazo de ribociclib más fulvestrant y fue de 40 meses en el brazo de fulvestrant en monoterapia, HR: 0,72, IC 95% 0,568-0,924 $p=0,0045$. La SG estimada a los 42 meses es del 57,8% en el brazo de la combinación frente al 45,9% en el brazo de fulvestrant monoterapia (11). La tasa de respuesta global (32% vs 21%) y tasa de beneficio clínico (70% vs 63%) fueron significativamente superiores para la combinación con ribociclib (12).

Seguridad

A continuación se describen los datos de seguridad del ensayo clínico de fase III (MONALEESA-2), con una mediana de seguimiento de 15,3 meses.

En el estudio Monaleesa-2 se notificaron reducciones de dosis en un 53,9% de los pacientes en el grupo de ribociclib en comparación con un 7,0% en el grupo de placebo. La reducción de dosis debido a eventos adversos ocurrieron un 50,6% de los pacientes que recibieron ribociclib más letrozol frente a un 4,2% en el brazo de placebo. Un 76,9% de los pacientes que recibieron ribociclib discontinuaron el fármaco. Las interrupciones debido a un evento adverso (EA) fueron de un 7,5% de los pacientes en el brazo de ribociclib frente a un 2,09% en el grupo de letrozol. En el brazo de ribociclib + letrozol, el 81,2% de los pacientes experimentaron un EA grado 3-4 frente al 32,7% de los pacientes del brazo de letrozol en monoterapia.

Los EA más frecuentes (notificados con una frecuencia $\geq 20\%$) que resultaron superiores con ribociclib más letrozol frente a placebo más letrozol fueron: neutropenia (74,3% vs. 5,2%), leucopenia (32,9% vs. 3,9%), cefalea, dolor de espalda, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, estreñimiento, alopecia y erupción cutánea; y los EA más frecuentes de grado 3/4 (notificados con una frecuencia $\geq 2\%$) que resultaron superiores con ribociclib más letrozol frente a placebo más letrozol fueron: neutropenia (59,3% vs. 0,9%), leucopenia (21% vs. 0,6%), incremento de aminotransferasas (15% vs. 2,4%), linfopenia, hipofosfatemia, vómitos, náuseas, fatiga y dolor de espalda, respectivamente.

Las reacciones adversas más relevantes desde el punto de vista clínico son:

Neutropenia: Resultó la reacción adversa notificada de forma más frecuente en el brazo ribociclib y letrozol (74,3%) mientras que el grupo de letrozol se notificó en el 5,2% de los pacientes. Las neutropenias fueron de grado 3 ó 4 en un 59,3% de las pacientes que recibieron ribociclib frente a un 0,9% en el brazo de placebo. La mediana de tiempo hasta la resolución del grado ≥ 3 (hasta la normalización o mejoría a grado < 3) fue de 15 días en el grupo de tratamiento de ribociclib más letrozol, después de la interrupción y/o reducción y/o suspensión del tratamiento. Se notificó neutropenia febril en alrededor del 1,5% de las pacientes expuestas a ribociclib en el ensayo de fase III. La suspensión del tratamiento debido a neutropenia fue baja (0,9%).

Prolongación de QT: El 7,5% de las pacientes en el brazo de ribociclib más letrozol y el 2,4% en el brazo de placebo más letrozol presentaron al menos un acontecimiento de prolongación del intervalo QT. No se notificó ningún caso de torsade de pointes. Se realizaron interrupciones/ajustes de dosis en un 0,9% de las pacientes tratadas con ribociclib más letrozol debido al QT prolongado en el electrocardiograma y síncope.

Un análisis centralizado de los datos de ECG (media de triplicados) mostró 11 pacientes (3,3%) y 1 paciente (0,3%) con al menos un QTcF post-basal >480 mseg en el brazo de ribociclib más letrozol y el brazo de placebo más letrozol, respectivamente. Entre las pacientes que presentaron una prolongación del QTcF >480 mseg, la mediana de tiempo hasta la aparición fue de 15 días y estos cambios fueron reversibles con la interrupción y/o la reducción de la dosis.

Dados los efectos del ribociclib sobre la prolongación del intervalo QTc, debe de evitarse el uso concomitante de fármacos inhibidores fuertes del CYP3A4 como: claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telithromicina, verapamilo y voriconazol.

Toxicidad hepatobiliar: Se observó toxicidad hepatobiliar en una mayor proporción de pacientes en el brazo de ribociclib más letrozol que en el brazo de placebo más letrozol (24,0% frente a 13,6%, respectivamente), con más eventos adversos de grado 3/4 notificados en las pacientes tratadas con ribociclib más letrozol (11,4% frente a 3,6%, respectivamente). Las elevaciones de ALAT y ASAT fueron la causa principal, con una proporción de EA grado 3/4 en el caso de ALAT de 10,2% vs. 1,2%, y en el caso de ASAT de 6,9% vs. 1,5% en el grupo de ribociclib y letrozol frente a letrozol en monoterapia.

Datos de toxicidad muy similares a los del MONALEESA-2, se recogen en el MONALEESA-3 y 7. El porcentaje de pacientes con neutropenia grado 3-4 fue de un 53,4% de los pacientes tratados con ribociclib frente a 0% en el grupo placebo en el estudio MONALEESA-3. En el estudio MONALEESA-7 un 61% de los sujetos tratados con ribociclib presentó neutropenia grado 3-4 frente a un 4% en el brazo placebo. En el estudio MONALEESA-3 un 14,1% de los pacientes con ribociclib tuvo leucopenia grado $\frac{3}{4}$ frente a 0% en el brazo de placebo. En el estudio MONALEESA-7 la leucopenia grado $\frac{3}{4}$ ocurrió en un 14% de los sujetos con ribociclib frente a un 1% en el brazo con placebo. En contra de lo que se podría esperar no se observa un incremento significativo en la combinación ribociclib y tamoxifeno en el intervalo QT en comparación con otras combinación de hormoterapia con ribociclib. En el estudio MONALEESA-7 un 16% de los sujetos tratados con ribociclib y tamoxifeno presentó un incremento de más de 60 ms en el intervalo QT frente a un 7% de los sujetos que recibieron ribociclib y un inhibidor de la aromatasa no esteroideo.

También se dispone de datos de seguridad de los ensayos fase III agrupados (MONALEESA-2, -7 y -3), procedentes de 1.065 pacientes que recibieron ribociclib en combinación con terapia endocrina (582 pacientes en combinación con IA, 4863 pacientes en combinación con fulvestrant). La mediana de duración de exposición al tratamiento con ribociclib en el conjunto de datos agrupados de los estudios fase III fue de 16,5 meses, con un 61,7% de pacientes expuestos ≥ 12 meses.

Se notificaron reducciones de dosis debido a efectos adversos, independientemente de la causalidad, en un 37,3% de los pacientes que recibieron ribociclib en los ensayos clínicos fase III independientemente de la combinación y se notificaron interrupciones permanentes del tratamiento en un 7,0% de los pacientes que recibieron ribociclib y cualquier combinación en los ensayos clínicos fase III.

Las EA más frecuentes y EA más frecuentes de grado 3/4 (notificados con una frecuencia $\geq 20\%$ y $\geq 2\%$, respectivamente) en el conjunto de datos agrupados para las cuales la frecuencia para ribociclib más cualquier combinación supera la frecuencia de placebo más cualquier combinación fueron infecciones, neutropenia, leucopenia, cefalea, tos, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, estreñimiento, alopecia y erupción, e infecciones, neutropenia, leucopenia, anemia, pruebas de función hepática anormales, linfopenia, hipofosfatemia y vómitos respectivamente.

DISCUSIÓN

La hormonoterapia es el tratamiento recomendado para la mayoría de pacientes con cáncer de mama en estadio avanzado/metastásico que expresan receptores hormonales. Sólo en situaciones de disfunción de órganos vitales o sintomatología mal

controlada que precisen de una rápida respuesta, el tratamiento de quimioterapia pasaría a ser la mejor alternativa.

A la hora de seleccionar el tratamiento hormonal más idóneo, se debe identificar de manera correcta el estado hormonal de la paciente; y en concreto para el uso de ribociclib u otros inhibidores de ciclinas se deben asociar medidas de supresión ovárica en caso de que la paciente se encuentre en situación de premenopausia.

La primera línea de tratamiento hormonal en la actualidad la comparten los inhibidores de la aromataza y el fulvestrant. Este último se emplea fundamentalmente en aquellas mujeres que no hayan recibido tratamiento hormonal previo, o aquellas que progresan a inhibidores de aromataza en adyuvancia precozmente (durante el tratamiento o antes de los 12 meses desde la finalización).

En el contexto del tratamiento en 1ª línea de la enfermedad avanzada en mujeres postmenopáusicas (estudio Monaleesa-2), ribociclib en combinación con letrozol ha demostrado superioridad frente a letrozol en términos de SLP, tanto en aquellas pacientes que no habían recibido tratamiento hormonal para la enfermedad avanzada como en las que sí lo habían recibido en el ámbito de la adyuvancia. Los resultados de superioridad de ribociclib + letrozol en la variable SLP fueron consistentes en todos los subgrupos preespecificados, tanto a los 18 como a los 24 meses e incluyendo las pacientes con metástasis hepáticas y/o pulmonares.

En relación a las variables secundarias, la combinación de ribociclib y letrozol mejoró de forma estadísticamente significativa la tasa de respuesta global y la tasa de beneficio clínico frente a letrozol, no obteniéndose diferencias estadísticamente significativas en la variable de SG.

El estudio MONALEESA-2 presenta algunas limitaciones, como son datos de SG inmaduros, poca representación de algunas poblaciones como son las pacientes con muy bajo intervalo libre de enfermedad (< 24 meses) que representan tan solo el 5% de las pacientes incluidas, pacientes premenopáusicas y pacientes con mal estado general (ECOG \geq 2).

En el contexto del tratamiento en 1ª línea de la enfermedad avanzada en mujeres premenopáusicas (estudio Monaleesa-7) (10), ribociclib (en combinación con goserelina más LHRH e IA, o fulvestrant o tamoxifeno) alcanzó diferencias estadísticamente significativas para la SLP y SG. Si bien se ha demostrado un beneficio en SG, es difícil cuantificarlo de forma neta por el bajo número de eventos; además tras 42 meses de seguimiento no se alcanza la mediana de SG en la rama de ribociclib. Será interesante disponer de datos más maduros, con un mayor número de eventos que confirmen el beneficio observado en SG por el momento.

Con respecto al tratamiento en 1ª y 2ª línea en pacientes postmenopáusicas, en el estudio fase III CLEE011F2301 (MONALEESA-3) la combinación de ribociclib con fulvestrant demostró una mejora en la SLP y SG estadísticamente significativas, en comparación a placebo con fulvestrant. Se observó un efecto consistente del tratamiento en las poblaciones incluidas tanto pacientes metastásicas *de novo* como pretratadas con una línea de tratamiento hormonal previo para enfermedad avanzada (12).

Teniendo en cuenta la toxicidad hematológica, hepática o cardíaca; se debe emplear con precaución en pacientes con neutropenia, leucopenia o alteraciones hepáticas y debe evitarse su uso en aquellas pacientes con alteraciones del electrocardiograma (ECG) consistentes en QT prolongado, o que toman alguna medicación que pueda prolongarlo, pacientes con enfermedad cardíaca significativa o no controlada, incluyendo infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina inestable y bradiarritmias, y en pacientes con alteraciones electrolíticas. El uso del fármaco obliga a la realización de ECG antes del inicio (basal), a los 14 días,

y al inicio del segundo ciclo. También es importante monitorizar los iones en sangre (calcio, magnesio, fósforo y potasio) antes de cada tratamiento, al menos durante los 6 primeros ciclos. Asimismo, se deben realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con ribociclib.

En la actualidad, no se dispone de comparaciones directas de ribociclib con palbociclib ni con abemaciclib (otros inhibidores CDK4/6).

Palbociclib, el ensayo PALOMA-2 valoró la eficacia del fármaco en mujeres posmenopáusicas que no habían recibido terapia sistémica previa. Actualmente todavía no se dispone de los datos de SG provenientes de este ensayo en primera línea. El ensayo PALOMA-3, en segunda línea, no ha mostrado una diferencia significativa en SG. En el ensayo PALOMA-3 todas las pacientes habían recibido tratamiento sistémico previo; el 34% de las pacientes había recibido una línea de quimioterapia para enfermedad avanzada y el 60 % había recibido más de 1 tratamiento hormonal previo para su diagnóstico primario.

Abemaciclib ha demostrado incrementar la SLP en pacientes con carcinoma de mama HR+, HER2(-) en estadios avanzados. En primera línea (Monarch 3) se evaluó principalmente en combinación con inhibidores de la aromataza (obteniendo una SLP de 28 meses en el grupo de abemaciclib + letrozol frente a 15 meses en el grupo de letrozol; HR= 0,54), y en pacientes con tratamiento hormonal previo o en recaída temprana tras (neo)adyuvancia (MONARCH-2), asociado a fulvestrant (obteniendo una SLP de 16,4 en el grupo de abemaciclib+fulvestrant frente a 9,3 meses en el grupo de fulvestrant; HR=0,55), sin afectar a la calidad de vida. Se dispone de datos de un análisis interino pre-especificado del estudio MONARCH-2 relativos a SG. Con el 77% de los eventos previstos, se han considerado resultados definitivos al ser estadísticamente significativos: suponen un aumento de 9,4 meses para el brazo de abemaciclib+fulvestrant vs placebo+fulvestrant, con un HR de 0,76; IC95% de 0,6-0,94 y medianas de SG de aproximadamente 47 meses para el brazo de abemaciclib y de aproximadamente 37 meses para el de placebo).

Actualmente, la evidencia de la combinación de abemaciclib con fulvestrant en primera línea es limitada.

La variable principal empleada y el diseño de los estudios MONALEESA-2, PALOMA-2 y MONARCH-3 fueron, en general, bastante similares. Debe tenerse en cuenta que hay algunas diferencias en las características de las pacientes incluidas en ambos estudios (13) (principalmente, el mayor porcentaje de pacientes con intervalo libre de enfermedad \leq 12 meses en el estudio PALOMA-2, el mayor porcentaje de pacientes con afectación visceral en el estudio MONALEESA-2 o el mayor número de localizaciones metastásicas (>3) del estudio PALOMA-2) que obligan a interpretar con cautela estos hallazgos, particularmente para la variable de TRG, que fue objetivo secundario de los estudios. Sin embargo, con los datos disponibles actualmente, los tres fármacos podrían considerarse similares en términos de SLP.

Actualmente no hay ningún estudio publicado que compare la eficacia de ribociclib 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 (14) y PALOMA-2 (15) de palbociclib y MONALEESA-2 (16) de ribociclib.

El MAR se realizó mediante 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 (13). Este tipo de análisis presentan una serie de limitaciones, como la heterogeneidad en las características de las pacientes incluidas en los distintos ensayos clínicos.

De acuerdo con los datos de SLP, se observa que tanto abemaciclib como palbociclib y ribociclib presentan un beneficio en pacientes que han recibido tratamiento hormonal previo, sin que sea posible estimar entre ellos diferencias relevantes en eficacia. En los estudios se excluyeron a los pacientes con metástasis a nivel del SNC. Tanto en el ensayo MONALEESA-3, como en el estudio MONARCH-2, realizado con abemaciclib, se excluyeron a las pacientes que habían recibido tratamiento quimioterápico previo en el contexto metastásico. Por otro lado, en el estudio PALOMA-3, ensayo que evaluó la eficacia de palbociclib, un 36,5% 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.

En términos de SG, variable clínica final, tanto abemaciclib como ribociclib podrían mostrar beneficio en pacientes pretratadas, en estudios que resultan difícilmente comparables entre sí. Para palbociclib no se demostró beneficio en SG en pacientes pretratadas. No obstante, no es posible establecer claramente una diferencia entre los tres fármacos al valorar los resultados existentes por el momento.

Considerando las incertidumbres y divergencias en el diseño de los estudios que hasta ahora cuentan con resultados de SG, se consideran los tres fármacos opciones de tratamiento, salvo en los casos en que por toxicidad previsible se prefiera uno sobre otro.

Otra consideración merece el perfil de toxicidad: diferente para los tres fármacos.

En relación al perfil de seguridad, el tratamiento con ribociclib se asocia de manera frecuente a alteraciones hematológicas y hepáticas graves.

En concreto para ribociclib cabe destacar las elevadas tasas de alteración de enzimas hepáticas (grado 3/4: 11,4% vs 3,6%), la prolongación de QT y la neutropenia (grado 3/4: 59,3% vs 0,9%).

Palbociclib también destaca por la mielosupresión, y en concreto la neutropenia es su principal toxicidad.

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.

CONCLUSIÓN

Ribociclib añadido al tratamiento hormonal de referencia ha demostrado eficacia como primera línea en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado con RH positivos, HER2 negativos postmenopáusicas (MONALEESA-2), con un incremento estadísticamente significativo de 9,3 meses de mediana de SLP frente a letrozol (HR= 0,568) y como primera línea de tratamiento de pacientes pre y perimenopáusicas (MONALEESA-7) donde se obtuvo diferencias estadísticamente significativas en SLP a favor de la combinación con ribociclib (Hazard-ratio 0,553 IC95%: 0,441-0,694). No hay datos de SG maduros para abemaciclib, palbociclib o ribociclib en este contexto.

Asimismo, ribociclib añadido al tratamiento hormonal de referencia (análogos de LHRH, tamoxifeno, inhibidores de aromatasa y fulvestrant) ha demostrado eficacia en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado

con RH positivos, HER2 negativos (MONALEESA-3, realizado en primera y segunda línea de pacientes postmenopáusicas) en términos de SLP (HR: 0,593 IC95% 0,480-0,732), y en la supervivencia global (HR: 0,72, IC95% 0,57-0,92, p=0,0045) en combinación con fulvestrant.

En relación al perfil de seguridad, el tratamiento con ribociclib se asocia de manera frecuente a alteraciones hematológicas y hepáticas graves. Precisa de una adecuada función medular y hepática (GOT/GPT<3N) así como de control ECG con QTcF <450, evitándose asociación con fármacos o alteraciones hidroelectrolíticas que prolongan dicho QT. Existen diferencias en comparación con abemaciclib y palbociclib, principalmente por la mayor tasa de alteración de enzimas hepáticas, la prolongación de QT, y por la neutropenia (más parecida a palbociclib y superior a abemaciclib).

Atendiendo a los datos de actividad y seguridad ribociclib puede ser útil en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, con expresión de receptores hormonales (>10%) y HER-2 negativo, en estadio metastásico o enfermedad locoregional irsecable, en progresión clínica o radiológica pero en ausencia de compromiso visceral o enfermedad rápidamente progresiva y con unas expectativas de vida superiores a tres meses.

En relación a la eficacia comparada de los inhibidores de las quinazas dependientes de ciclina (CDK) 4 y 6 disponibles:

-Para primera línea de tratamiento hormonal: De acuerdo con los datos de SLP, se observa que tanto ribociclib como palbociclib y abemaciclib 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 SGen base a los datos existentes por el momento, considerando las incertidumbres y divergencias en el diseño de los estudios, y que se esperan datos más maduros de varios ensayos, no es posible establecer claramente una diferencia y los tres fármacos serían opciones de tratamiento, salvo en los casos en que por toxicidad previsible se prefiera uno sobre otro.

-Para pacientes con tratamiento hormonal previo o en recaída temprana tras tratamiento (neo)adyuvante: De acuerdo con los datos de SLP, se observa que tanto ribociclib como palbociclib y abemaciclib presentan un beneficio en pacientes que han recibido tratamiento hormonal previo, sin que sea posible estimar entre ellos diferencias relevantes en eficacia. En términos de SG, tanto ribociclib como abemaciclib podrían mostrar beneficio en pacientes pretratadas, en estudios que resultan difícilmente comparables entre sí. Para palbociclib no se demostró beneficio en SG en pacientes pretratadas. Existen incertidumbres y divergencias en el diseño y poblaciones de los estudios que hasta ahora cuentan con resultados de SG, y los tres fármacos podrían ser opciones de tratamiento, salvo en los casos en que por toxicidad previsible se prefiera uno sobre otro.

No se dispone de suficiente evidencia para utilizar el tratamiento secuencial con inhibidores de ciclina, tras la progresión a uno anterior.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La elección entre abemaciclib, ribociclib o palbociclib deberá tener en cuenta 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. Gavilá J, Lopez-Tarruella S, Saura C, et al. SEOM clinical guidelines in metastatic breast cancer 2015. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(12):946-55.
3. Zamora P, Servitja S, Santaballa A, et al. CASCADE study: Treatment and clinical outcomes of metastatic breast cancer by tumor immunophenotypes. [abstract]. In: Proceedings of the Thirty-Eighth Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium: 2015 Dec 8-12; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2016;76 (4 Suppl):Abstract nr P3-07-39.
4. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, et al. E3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol*. 2017Jan 1;28(1):16-33
5. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2016; 34(25):3069-103.
6. NCCN Guidelines. Breast Cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Acceso diciembre 2017.
7. Guía GEICAM de Práctica Clínica Para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico. Madrid 2015. ISBN: 978-84-938762-6-5.
8. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report. Ribociclib® (ribociclib) [Internet]. Londres: EMA; Aug 2017. Procedure number: EMEA/H/C/004213/0000. [consultado 13/4/2018 URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004213/WC500233999.pdf
9. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 3;375 (18):1738-48.
10. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, Chow L, Sohn J, Lee KS, Campos-Gomez S, Villanueva-Vazquez R, Jung KH, Chakravarty A, Hughes G, Gounaris I, Rodriguez-Lorenc K, Taran T, Hurvitz S, Tripathy D. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 25;381(4):307-316.
11. Slamon D, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):514-524.
12. Slamon D, Neven P, Chia S, Fasching P, De Laurentiis M, Im S, 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 Jun 3;JCO2018789909. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909
13. Ramos-Esquivel A, Hernández-Steller H, Savard MF, Landaverde. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors as first-line treatment for post-menopausal metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of phase III randomized clinical trials. *Breast Cancer*. 2018 Feb 22. doi: 10.1007/s12282-018-0848-6. [Epub ahead of print]
14. 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.
15. 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.
16. 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.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comunidad Autónoma de Navarra

Juan de la Haba Rodríguez

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

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