

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

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

IPT, 32/2019. V2

Fecha de publicación: 31 de enero de 2020¹

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 el 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 en aquellas pacientes, no candidatas al tratamiento hormonal, 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 la recaída después de los dos primeros años durante el tratamiento adyuvante o bien dentro de los primeros 12 meses después de haber finalizado la terapia adyuvante y, en enfermedad avanzada, la progresión a partir de los 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 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.

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

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 cefalorraquídeo comparables a las

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

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(4)

Este ensayo clínico fase III, doble ciego, controlado con placebo, evaluó la eficacia de abemaciclib en combinación con inhibidores de la aromataasa en pacientes postmenopáusicas con RH+ y receptor HER2(-) que presentaban recurrencia locoregional o cáncer de mama metastásico, cuya enfermedad avanzada no había sido previamente tratada.

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 puedan 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 aromataasa en el 27,4% casos. Por lo que respecta al tipo de enfermedad, el 53% presentaba enfermedad visceral y el 22% enfermedad ósea solamente.

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. Se realizará un análisis final de SG cuando ocurran 315 eventos. Los resultados se mantuvieron en la misma línea después de nueve meses de seguimiento, habiendo alcanzado abemaciclib la mediana de la SLP. 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.

Tabla 1. Ensayo MONARCH 3

	Análisis intermedio de la SLP 31 de enero de 2017		Análisis intermedio de la SLP 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 0,72)	
Hazard Ratio de la SG (IC95%)	0,97 (0,54 a 1,75)		1,0 (0,68 a 1,63)	
NA: No alcanzada.				

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 referencia a la tasa de respuesta, solamente el 2,7% y el 0,6% de las pacientes tratadas con abemaciclib y placebo alcanzaron respuesta completa. Sin embargo, la tasa de respuestas parciales fue del 47,0 % y del 36,4%, respectivamente.

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 (5)

El ensayo clínico fase III, 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- previamente tratadas con terapia endocrina.

El objetivo principal del estudio fue la SLP evaluada por el investigador. 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 fulvestrant junto con abemaciclib o placebo (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, durante la terapia (neo)adyuvante o dentro de los 12 meses posteriores a la finalización de la terapia adyuvante. Se permitió el uso de terapia endocrina en primera línea tanto con fármacos antiestrógenos como con inhibidores de la aromatasa. 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 que no habían recibido tratamiento hormonal previo.

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 y de 9,3 meses con placebo. 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, disminuyendo la HR a 0,757 (0,606 a 0,945) y obteniéndose unas medianas de SG de 46,7 meses para el grupo de abemaciclib y 37,3 meses para el del control (6,7).

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 14 febrero de 2017	
	Abemaciclib	Control
Mediana de la SLP (IC95%)	16,4 (14,4 a 19,3)	9,3 (7,4 a 11,4)
Hazard Ratio de la SLP (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 (7)	
Mediana de la SLP (IC95%)	16,9	9,3
Hazard Ratio de la SLP (IC95%)	0,536 (0,445 a 0,645)	
Hazard Ratio de la SG (IC95%)	0,757 (0,606 a 0,945)	

Estudio MONARCH-1 (8)

Se dispone de un ensayo fase 2 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 (CR+PR), 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 (5)

La incidencia de reacciones adversas graves grado 3-4 fue superior en el brazo de abemaciclib que en el brazo placebo (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 fue del 4,8%, en comparación con el 0,9% obtenido en el brazo placebo.

El número de pacientes que abandonaron el estudio por reacciones adversas en el brazo de abemaciclib fue del 6,8 % frente al 1,8 % del brazo placebo. A los pacientes del grupo de abemaciclib 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, 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 de 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, así como en pacientes pretratadas asociado a fulvestrant. 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 (6,7), con los datos más maduros, las diferencias alcanzaron la significación estadística. Por lo que respecta al ensayo MONARCH-3, el uso de abemaciclib no se tradujo en un aumento de la SG, pero los resultados son todavía inmaduros y no valorables para indicar cuál es el beneficio final en SG.

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 una diferencia estadísticamente significativa frente a placebo, si bien es discutible la relevancia clínica de estos datos.

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 (9), 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 (10), 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.

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 puede permitir 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. Principalmente, se basa en la extrapolación del efecto obtenido en segunda línea, junto con la evidencia de la eficacia en primera línea en combinación con inhibidores de la aromataasa. 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).

La indicación en pacientes premenopáusicas se ha obtenido por extrapolación. 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 (11) y PALOMA-2 (10) de palbociclib y MONALESSA-2 (12) 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 (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.

Por lo que respecta a la combinación de everolimus con exemestano, se dispone del ensayo clínico BOLERO-2 (14). 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 ciclina. 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, aunque habrá que disponer de datos de vida real para poderla valorar adecuadamente.

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. Si se compara abemaciclib con los otros inhibidores de ciclinas, ribociclib en el estudio MONALEESA-7 (15), en pacientes pre o peri menopáusicas, alcanzó una HR en SG de 0,71 (IC95%: 0,54-0,95). En este caso, es difícil cuantificar el beneficio neto 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. 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). Sin embargo, no hubo diferencias en SG. En el caso de 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.

Tal y como describe Tanguy et al. en su artículo (16), 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 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. Siguiendo la misma metodología propuesta por Tanguy et al., ninguno de los tres ensayos tiene la suficiente potencia para detectar diferencias en mortalidad. 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, sin embargo, 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 y con palbociclib 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 de iniciar el tratamiento y ribociclib después también. Abemaciclib a diferencia de palbociclib y ribociclib puede presentar 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 demostrado 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 aromatasas, 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 en segunda línea o con recaída temprana tras terapia (neo)adyuvante) 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. Actualmente, la evidencia de la combinación de abemaciclib con fulvestrant en primera línea es limitada.

En pacientes con tratamiento hormonal previo, además, del tratamiento con inhibidores de ciclinas, se puede considerar la utilización de everolimus en combinación con exemestano. Ante la falta de datos de SG concluyentes y el distinto perfil de seguridad, no es posible establecer la superioridad de una combinación sobre la otra.

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 en 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 abemaciclib como palbociclib y ribociclib presentan un beneficio, sin que sea posible estimar entre ellos diferencias relevantes en eficacia. En términos de SG, variable clínica final, tanto abemaciclib como ribociclib han mostrado beneficio, en estudios que resultan difícilmente comparables entre sí. Para palbociclib no se demostró beneficio en SG. 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 ciclinas, tras la progresión a uno anterior.

En mujeres pre- o perimenopáusicas, el tratamiento debe combinarse con un agonista de LHRH. El uso de abemaciclib en monoterapia en pacientes intensamente pretratadas se evaluó en el ensayo MONARCH-1. Los resultados obtenidos no permiten valorar adecuadamente el beneficio clínico del fármaco.

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. 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. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud 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.
15. 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.
16. 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.



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 GCPT.