

1. TÍTULO

Informe de evaluación de abemaciclib (Verzenios®), en combinación con terapia endocrina, en su indicación para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz, positivo para el receptor hormonal (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), con afectación ganglionar y elevado riesgo de recaída.

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

Este informe se centra en la valoración de la indicación de abemaciclib (Verzenios®) en combinación con terapia endocrina, en su indicación para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz, positivo para el receptor hormonal (RH) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), con afectación ganglionar y elevado riesgo de recaída.

La dosis recomendada de abemaciclib es de 150 mg dos veces al día. Abemaciclib se debe administrar junto con la hormonoterapia indicada (tamoxifeno, letrozol, anastrozol o exemestano, pudiendo asociarse a un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) en pacientes premenopáusicas) hasta 2 años, o hasta que la enfermedad recidive o se presente una toxicidad inaceptable (1).

Abemaciclib en su indicación de tratamiento adyuvante se aprobó por la FDA en octubre de 2021 para pacientes con cáncer de mama RH+/HER2-negativo con afectación ganglionar con alto riesgo de recaída y un ki67 $\geq 20\%$, extendiéndose posteriormente su indicación en marzo de 2023 a las pacientes con afectación de ≥ 4 ganglios axilares o de 1 a 3 ganglios y un grado 3 y/o un tamaño tumoral ≥ 50 mm, independientemente del ki67. Fue aprobado por la EMA en marzo de 2022 para pacientes con cáncer de mama RH+/HER2-negativo con alto riesgo de recaída, independientemente del ki67.

La aprobación se basó en los resultados del estudio Monarch-E, en el que, con una mediana de seguimiento de 4,5 años, se objetiva una reducción relativa del riesgo de enfermedad invasiva del 32%, y un beneficio absoluto del 7,6% a 5 años. Se objetiva asimismo un beneficio en supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED), con una reducción del 32% en el riesgo de recidiva a distancia y un beneficio absoluto a 5 años del 6,7%. Los datos de supervivencia global (SG) son aún inmaduros.

En la cohorte 1, que representaba el 91% de la población por intención de tratar (ITT) y que supone la población con aprobación por la EMA, los resultados fueron

superponibles, con un beneficio significativo en SLEI (HR=0,670, IC 95% 0,588-0,764), y SLED (HR=0,665, IC 95% 0,577-0,765).

Abemaciclib, en su indicación para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado irresecable está aprobado por la EMA desde septiembre de 2018. La FDA aprobó el tratamiento con abemaciclib para pacientes con cáncer de mama avanzado en 2017 en combinación con fulvestrant tras la progresión a terapia endocrina, abemaciclib en monoterapia tras progresión a terapia endocrina y quimioterapia para la enfermedad avanzada, y en 2018 como terapia inicial en combinación con inhibidores de la aromatasa.

Tanto las guías clínicas nacionales como internacionales incluyen el tratamiento adyuvante con abemaciclib en pacientes de alto riesgo. Las guías SEOM recomiendan dicho tratamiento para pacientes de alto, definido, como afectación de ≥ 4 ganglios o de 1-3 ganglios y tamaño tumoral > 5 m, grado histológico 3 o ki67 $> 20\%$ (nivel de recomendación I, A) (2). Se encuentra asimismo incluido en las guías ESMO, ASCO y NCCN, con el máximo nivel de recomendación (3,4).

La magnitud de beneficio según la escala ESMO-MCBS v1.1, actualizado a fecha de 22 de marzo de 2024, es de A, debido al impacto en SLE en un escenario curativo (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=371-1>).

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

Junio de 2025

4. INTRODUCCIÓN

Se estima que cada año se diagnostican en el mundo casi 2,3 millones de casos de cáncer de mama (CM), y que en España se diagnosticarán más de 37.000 nuevos casos en este año 2025. Esta incidencia se está incrementando, y se está observando en ciertos países occidentales un incremento progresivo en la última década en el número de casos a edad joven (5,6). El cáncer de mama RH+/HER2-negativo representa alrededor del 70% de los nuevos casos diagnosticados.

Aunque la mayoría de CM se diagnostican en estadios localizados, alrededor del 30% de los CM con afectación ganglionar presentarán una recidiva en los años siguientes, con un riesgo que persiste a lo largo del tiempo y que se incrementa a mayor carga ganglionar. En efecto, se estimó que en pacientes con afectación de 1 a 3 ganglios el riesgo de recidiva a distancia se situaba en el 31% a 20 años, y que podía superar el 50% en aquellas con afectación de 4 o más ganglios (7). Estas cifras coinciden con las objetivadas en ensayos clínicos y registros de vida real en nuestro medio, con más de un 40% de recidivas a distancia en pacientes de alto riesgo a 10 años (8,9). Es por ello que optimizar el tratamiento de estas pacientes es una necesidad, con el fin de lograr reducir las recaídas metastásicas, que en el momento actual suponen una situación de incurabilidad.

Hasta la fecha, el tratamiento sistémico del cáncer de mama localizado o localmente avanzado de alto riesgo RH+/HER2-negativo se basaba en la quimioterapia y terapia

endocrina, valorando la extensión hasta 10 años en pacientes de alto riesgo y la supresión de la función ovárica en mujeres premenopáusicas (10).

A pesar de los avances en la terapia sistémica y optimización de la terapia endocrina, el riesgo de recaída en las pacientes de alto riesgo se ha mantenido elevado, poniendo de manifiesto la necesidad de nuevos enfoques para mejorar el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama RH+/HER2-negativo de alto riesgo. En esta población de pacientes con tumores localizados/localmente avanzado, el objetivo de los nuevos enfoques terapéuticos debe ir dirigido a evitar recaídas invasivas (SLEI) y especialmente recaídas a distancia (SLED). Aunque el beneficio en SG es el reto principal, es difícil demostrar un beneficio en SG en esta población de pacientes debido al patrón tardío de recaídas y la larga historia natural y supervivencia de las pacientes.

En los últimos años hemos ido sumando alternativas a las convencionales para lograr una reducción aún mayor del riesgo de recidiva en estas pacientes de alto riesgo:

- Abemaciclib adyuvante durante 2 años para pacientes de alto riesgo, cuyo informe se presenta, ha demostrado un beneficio en SLEI y SLED como se detallará a continuación.
- Olaparib adyuvante durante 1 año en pacientes de alto riesgo (definido como afectación de 4 o más ganglios o enfermedad residual extensa tras quimioterapia neoadyuvante) en pacientes portadoras de mutación germinal en BRCA1/2. Con una mediana de seguimiento de 6,1 años, el tratamiento con olaparib adyuvante se asoció con una reducción relativa del riesgo de enfermedad invasiva del 35%, con un beneficio absoluto a 6 años del 9,4%. Aunque sólo el 20% de las pacientes incluidas eran luminales, los resultados son consistentes en este subgrupo de pacientes (HR=0,681 para la SLEI, IC 95% 0,44-1,05). El tratamiento con olaparib ha demostrado asimismo un beneficio en SLED y SG, con una reducción en el riesgo de muerte del 28% y un beneficio absoluto en SG a 6 años del 4,4% (87,5 frente a 83,2%) (11).
- Ribociclib adyuvante x 3 años en pacientes de riesgo intermedio-alto. Con una mediana de seguimiento de 4 años, se objetiva una reducción relativa del riesgo de enfermedad invasiva del 28,5%, con un beneficio absoluto a 4 años en SLEI del 4,9% (12). Aunque el estudio NATALEE incluía a las pacientes de alto riesgo incluidas en el estudio MonarchE, abarca una población más amplia, incluyendo pacientes con afectación de 1 a 3 ganglios sin los criterios de riesgo establecidos en el estudio MonarchE e incluso un subgrupo de pacientes sin afectación ganglionar, pero con ciertos criterios de riesgo (grado 3, o grado 2 con alguno de los siguientes factores: ki67 $\geq$ 20% o plataforma genómica de alto riesgo). Ribociclib ha sido recientemente aprobado por la FDA y EMA.

Abemaciclib es un inhibidor potente y selectivo de las quinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (CDK4 y CDK6), y más activo frente a la Ciclina D1/CDK4 en ensayos enzimáticos. Abemaciclib previene la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (Rb), bloqueando la progresión del ciclo celular desde la fase G1 a la fase S de la división celular, llevando a la supresión del crecimiento del tumor. Abemaciclib demostró eficacia preclínica y en modelos animales, y posteriormente fue desarrollado en pacientes con cáncer de mama avanzado RH+/HER2-negativo (1).

En el desarrollo de abemaciclib para la enfermedad localizada, se eligió el tratamiento durante 2 años basado en el pico de recurrencia en los primeros dos años tras el diagnóstico (13).

Abemaciclib (Verzenios®), en su indicación para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado irresecable está aprobado por la EMA desde septiembre de 2018. La FDA aprobó el tratamiento con abemaciclib para pacientes con cáncer de mama avanzado en 2017 en combinación con fulvestrant tras la progresión a terapia endocrina, abemaciclib en monoterapia tras progresión a terapia endocrina y quimioterapia para la enfermedad avanzada, y en 2018 como terapia inicial en combinación con inhibidores de la aromatasa.

5. EFICACIA

La aprobación de abemaciclib en su indicación de tratamiento adyuvante se basa en los resultados del ensayo clínico MonarchE.

El ensayo clínico MonarchE es un ensayo clínico fase III en el que se incluyeron pacientes (independiente del estado menopáusico) ≥ 18 años con cáncer de mama RH+/HER2-negativo de alto riesgo (14). El alto riesgo se definió como 4 o más ganglios afectados o de 1 a 3 ganglios afectados y al menos uno de los siguientes factores: tamaño tumoral ≥ 5 cm, grado histológico 3 (cohorte 1) o ki67 $\geq 20\%$ tras revisión central (cohorte 2, cohorte exploratoria que incluyó un 9% de las pacientes del estudio). Figura 1. Las pacientes podían haber recibido hasta 12 semanas de terapia endocrina adyuvante y debían aleatorizarse en los 16 meses tras la cirugía. Se permitía el uso de quimioterapia neo/adyuvante y radioterapia, aunque no era necesario haberlo recibido. Se excluyeron pacientes con cáncer de mama oculto, enfermedad metastásica, libres de afectación ganglionar o con cáncer de mama inflamatorio (este último tras una enmienda al protocolo). Se excluyeron asimismo pacientes que recibieron tratamiento con terapia endocrina profiláctica, inhibidores de CDK4/6 previos o aquellos con antecedente de enfermedad tromboembólica venosa (ETV).

Las pacientes fueron aleatorizadas 1:1 a recibir abemaciclib 150 mg cada 12 horas de forma continua junto con la terapia endocrina, o terapia endocrina en monoterapia. Se permitía el uso de tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa (letrozol, anastrozol, exemestano), y las pacientes premenopáusicas que recibieran IA debían recibir aLHRH. Las pacientes recibieron el tratamiento durante 2 años (periodo de tratamiento) o hasta que cumplieron algún criterio de discontinuación. Tras el periodo de tratamiento, las pacientes continuaron la terapia endocrina durante 5 a 10 años, según clínicamente indicado.

Los factores de estratificación incluyeron el uso de quimioterapia previa (neoadyuvante, adyuvante o ninguna), el estado menopáusico (en el momento del diagnóstico del cáncer de mama) y la región geográfica (Norte América/Europa, Asia, otra).

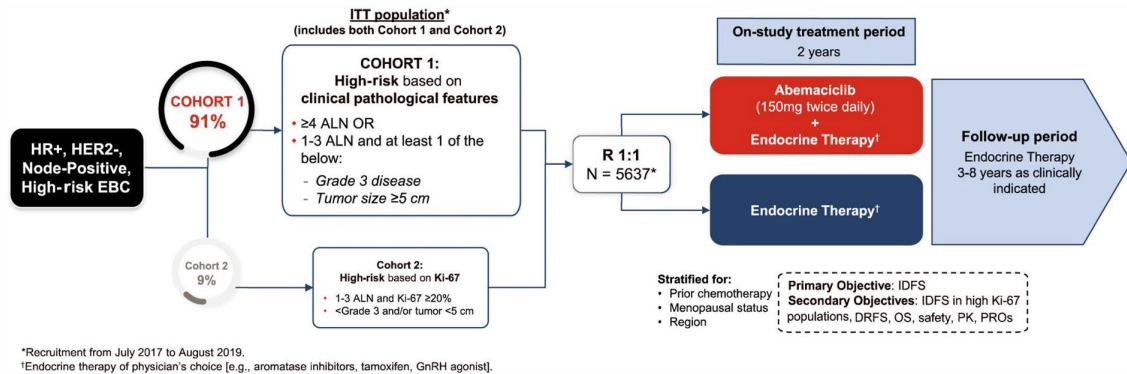


Figura 1. Diseño del estudio MonarchE (NCT03155997) (15)

El objetivo principal del estudio era la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI) según los criterios STEEP vigentes en el momento del diseño y desarrollo del estudio (16), y se definió como el tiempo desde la fecha de aleatorización a la fecha de ocurrencia de una recidiva invasiva ipsilateral de cáncer de mama, recidiva locorregional invasiva de CM, recidiva a distancia, muerte atribuible a cualquier causa, cáncer de mama invasivo contralateral o segundo primario no-cáncer de mama.

Los objetivos secundarios incluyeron la supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED), definida como el tiempo desde la aleatorización a la recidiva a distancia o muerte por cualquier causa, supervivencia global (SG), seguridad, farmacocinética (PK) y resultados informados por pacientes (*patient reported outcomes*, PRO).

Los análisis de eficacia se realizaron sobre la población por intención de tratar (ITT).

Características de la población

Entre julio de 2017 y agosto de 2019 se incluyeron 5637 pacientes de 38 países. Las características basales estaban bien balanceadas entre las dos ramas. El 99,4% de los pacientes incluidos eran mujeres, la mediana de edad era de 51,0 años (12,6% de pacientes <40 años), y el 56,5% eran postmenopáusicas en el momento del diagnóstico. El 91% de las pacientes se incluyeron en la cohorte 1, y el 9% restante en la cohorte 2. Alrededor del 60% de las pacientes tenían afectación de ≥ 4 ganglios linfáticos.

El 95,4% de las pacientes incluidas habían recibido quimioterapia previa (37,0% neoadyuvante, 58,3% adyuvante y 3,5% ambas). Con respecto a la terapia endocrina, el 68,3% recibió inhibidores de la aromatasa de inicio (incluyendo un 14,2% junto con supresión de la función ovárica) y tamoxifeno en el 31,4% (incluyendo un 7,6% tratadas con tamoxifeno y supresión de la función ovárica).

TABLE A1. Patient Demographics and Baseline Characteristics in the Intention-to-Treat Population

Demographic and Characteristic	Abemaciclib + ET (n = 2,808) ^a	ET Alone (n = 2,829) ^a
Sex, No. (%)		
Female	2,787 (99)	2,814 (99)
Male	21 (1)	15 (1)
Age, years, median (IQR)	51 (44-60)	51 (44-60)
Race, No. (%)		
White	1,947 (69)	1,978 (70)
Asian	675 (24)	669 (24)
All others	146 (5)	140 (5)
Menopausal status, No. (%) ^{b,c}		
Premenopausal	1,221 (43)	1,232 (44)
Postmenopausal	1,587 (57)	1,597 (56)
Hormone receptor status, No. (%)		
Estrogen receptor-positive	2,786 (99)	2,810 (99)
Progesterone receptor-positive	2,426 (86)	2,456 (87)
Previous adjuvant ET, No. (%)		
Yes	1,764 (63)	1,795 (63)
No	1,044 (37)	1,034 (37)
Previous (neo) adjuvant chemotherapies, No. (%)		
Yes	2,656 (95)	2,664 (94)
No	152 (5)	165 (6)
Tumor, node, metastasis stages, No. (%) ^d		
IIA	324 (12)	353 (12)
IIB	392 (14)	387 (14)
IIIA	1,029 (37)	1,026 (36)
IIIC	950 (34)	963 (34)
Positive axillary lymph nodes, No. (%)		
1-3	1,118 (40)	1,142 (40)
4-9	1,107 (39)	1,126 (40)
≥10	575 (20)	554 (20)
Pathologic tumor size, cm, No. (%)		
<2	781 (28)	767 (27)
2-4	1,372 (49)	1,419 (50)
≥5	607 (22)	610 (22)
Histopathologic grade at diagnosis, No. (%)		
Grade 1	209 (7)	216 (8)
Grade 2	1,377 (49)	1,395 (49)
Grade 3	1,086 (39)	1,064 (38)
Ki-67 index, No. (%)		
<20%	953 (34)	974 (34)
≥20%	1,262 (45)	1,233 (44)

Tabla 1. Características basales de la población (17)

Eficacia:

Con una mediana de seguimiento de 4,5 años, y un 80% de pacientes con un seguimiento de al menos 2 años tras la finalización del periodo de tratamiento, abemaciclib adyuvante se asocia con un beneficio mantenido en SLEI (objetivo primario del estudio), con una reducción relativa en el riesgo de desarrollar un evento del 32%. El beneficio no sólo se mantiene, sino que aumenta con un mayor seguimiento, con un beneficio absoluto en SLEI del 2,8% a 2 años, 6,0% a 4 años, y del 7,6% a 5 años. Figura 2.

En la cohorte 1, la SLEI a 5 años fue del 83,1% en la rama de abemaciclib y 75,3% en la rama control (HR=0,670, IC 95% 0,588-0,764), con un beneficio absoluto del 7,8%, consistente con la población ITT.

Este beneficio es consistente en los distintos subgrupos analizados, incluyendo estado menopáusico, afectación ganglionar (1-3, 4-9 o ≥ 10), estadio tumoral, terapia endocrina (tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa) entre otros.

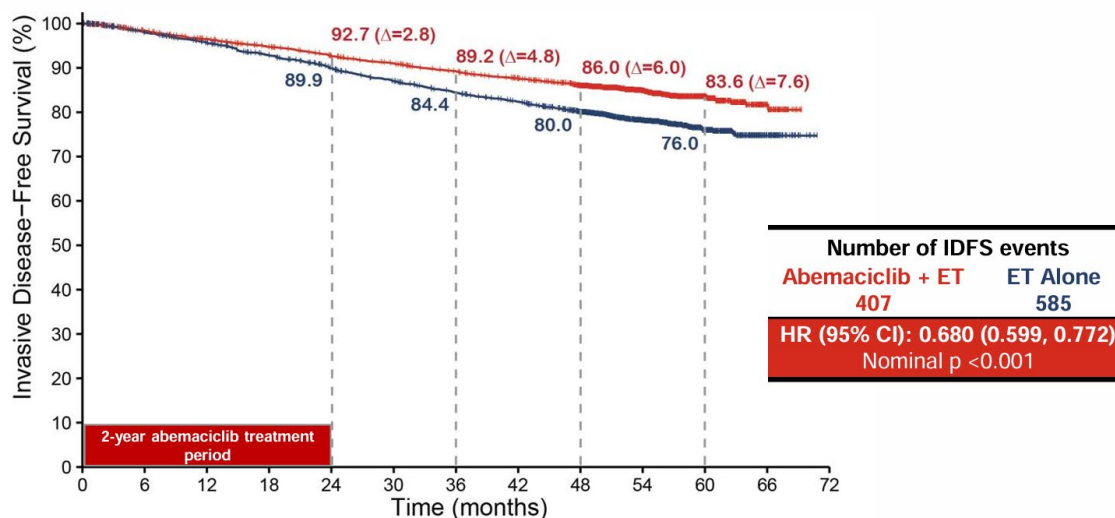


Figura 2. SLEI en la población ITT (15)

El estudio MonarchE objetiva asimismo un beneficio clínica y estadísticamente significativo en SLED, con una reducción del 32,5% en el riesgo de desarrollar una recidiva a distancia. Al igual que con la SLEI, este beneficio se incrementa con un mayor seguimiento, siendo del 2,5% a los 2 años, 5,3% a los 4 años, y 6,7% a los 5 años. Figura 3.

En la cohorte 1, la SLED a 5 años fue del 85,6% en la rama de abemaciclib y 78,5% en la rama control (HR=0,665, IC 95% 0,577-0,765), con un beneficio absoluto del 7,1%, consistente con la población ITT.

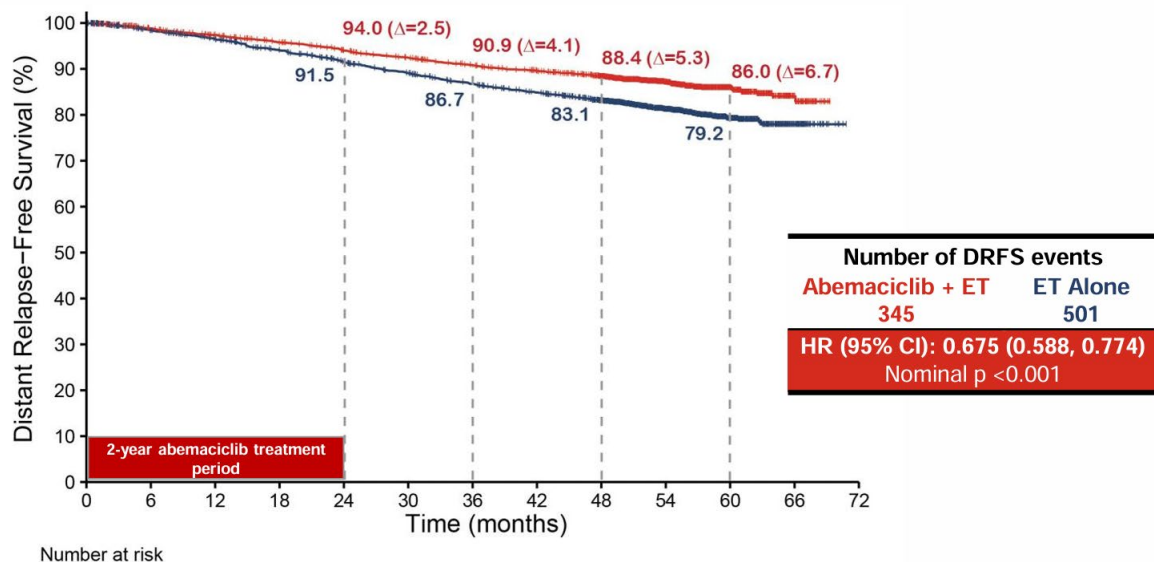


Figura 3. SLED en la población ITT (15)

Con una mediana de seguimiento de 4,5 años, los datos de SG son aún inmaduros, aunque se objetiva un menor número de muertes en la rama de abemaciclib (208 en la rama de combinación frente a 234 con terapia endocrina sola, 7,4% frente a 8,3% figura 4). Esta diferencia no alcanza todavía la significación estadística (HR=0,903, IC 95% 0,749-1,088). Se objetiva un menor número de pacientes con enfermedad metastásica y muertes relacionadas con el cáncer de mama en la rama de abemaciclib. (17) Figura 5.

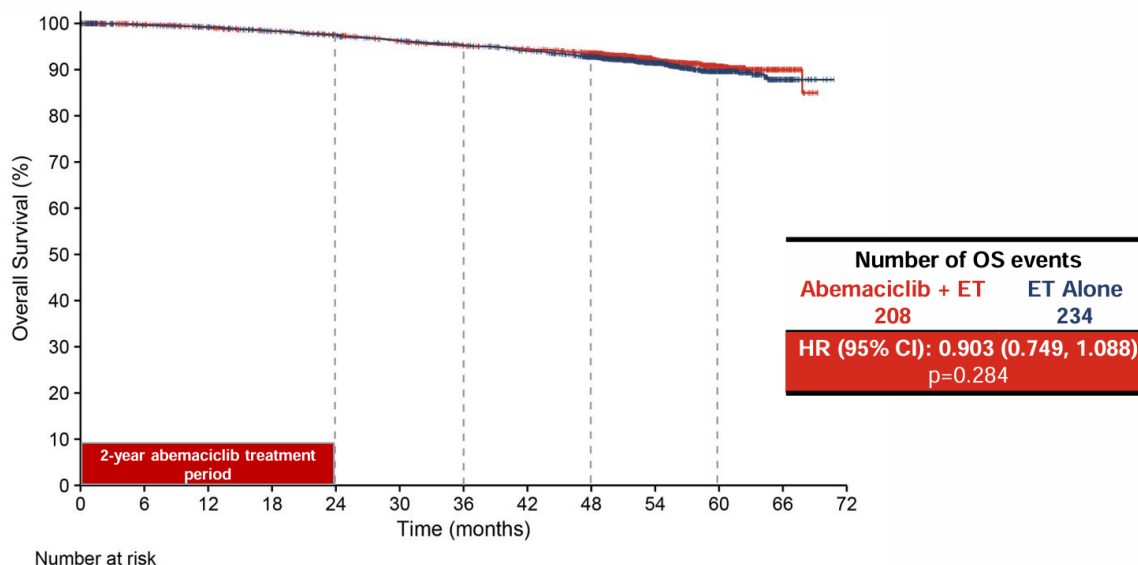


Figura 4. SG en la población global (datos inmaduros) (15)



Figura 5. Distribución de pacientes fallecidos y con enfermedad metastásica (15)

Eficacia en distintos subgrupos:

La eficacia de abemaciclib fue consistente en los distintos subgrupos analizados.

Ki67

El ki67 (< 20%/≥ 20%) fue pronóstico, pero no predictivo del beneficio con abemaciclib. Entre aquellas pacientes con ki67 ≥ 20% se objetivó un mayor número de eventos de enfermedad invasiva y enfermedad a distancia, pero el beneficio fue consistente en los distintos subgrupos de ki67 (SLEI: HR=0,643 y 0,662 para ki67 alto y bajo respectivamente, SLED: HR=0,634 y 0,664 respectivamente) (17).

Quimioterapia:

El beneficio fue consistente entre las pacientes que recibieron la quimioterapia neoadyuvante (HR=0,618) y adyuvante (HR=0,716) (17).

Edad:

El beneficio con abemaciclib fue independiente de la edad y estado menopáusico, con una HR=0,603 para las pacientes premenopáusicas y de 0,734 para las pacientes postmenopáusicas. La reducción relativa del riesgo para las pacientes premenopáusicas fue del 42,2% y 40,3% para eventos invasivos y a distancia respectivamente (18).

Entre las pacientes ≥ 65 años, se objetivó un beneficio similar con abemaciclib que en aquellas menores de 65 años, tanto para SLEI (HR=0,646 y HR=0,767 para < 65 y ≥ 65 años respectivamente), como para SLED (HR=0,647 y 0,748 respectivamente) (19).

Se incluyeron 830 pacientes ≤ 40 años (15%) y 4807 > 40 años (85%). El beneficio con abemaciclib fue independiente de la edad, con un beneficio en las pacientes ≤ 40 años en SLEI (HR=0,61, IC 95% 0,44-0,84) y en SLED (HR=0,61, IC 95% 0,43-0,86), y tasa de eventos invasivos a 5 años del 84 y 73% (beneficio absoluto 10%) y de eventos a distancia del 86 y 77% respectivamente (beneficio absoluto del 9%) (20).

Entre las pacientes > 40 años, la HR para la SLEI y SLED fue de 0,70 respectivamente.

Marcadores genómicos y transcriptómicos:

Se realizó un análisis de biomarcadores en 1400 pacientes, de las cuales en 1190 se pudo realizar análisis de expresión de mRNA. El 80% de los tumores se clasificaron como luminal A y B. Se objetivó un beneficio con abemaciclib en los distintos subtipos intrínsecos, aunque aquellas con tumores HER2E y basal-like presentaron un mayor riesgo de recidiva.

Con respecto al riesgo genómico mediante plataforma Oncotype, alrededor del 70% se clasificaron como alto riesgo, con una distribución balanceada entre la rama de abemaciclib y rama control, con un beneficio consistente entre las pacientes con Oncotype de alto y bajo riesgo (HR 0,73 y 0,59 respectivamente) (21).

Mutaciones germinales y somáticas

En el estudio MonarchE se identificaron un 3,5% con mutaciones germinales en BRCA1/2 conocidas (n=41, n=20 en la rama de combinación y n=21 en la rama control), la mayoría en BRCA2. Aunque se trata de un número limitado de pacientes, se objetivó un beneficio consistente en las pacientes portadoras de variantes patogénicas en BRCA1/2 (HR=0,14, IC 95% 0,02-1,30), con un 5,0% de eventos en la rama de abemaciclib frente a un 42,9% en la rama control (22).

Con respecto a las alteraciones genómicas más prevalentes, incluyendo PIK3CA, TP53, amplificación de CCND1, se objetivó un beneficio independientemente la presencia de estas alteraciones, a excepción de las amplificaciones de MYC, en el que se sugiere un menor beneficio con abemaciclib en el análisis exploratorio (21).

Con respecto a mutaciones somáticas infrecuentes, como la amplificación de CCNE, mutación o pérdida de PTEN, NF1, RB1, mutación en AKT1 o BRCA2, en general se objetivó un beneficio consistente, con la excepción de las mutaciones somáticas de RB1 y BRCA2 (22).

Consideraciones sobre el diseño del ensayo MonarchE:

El ensayo MonarchE presenta un diseño adecuado, con una rama que refleja el tratamiento estándar de las pacientes con CM RH+/HER2-negativo, tanto en el uso de la terapia endocrina a elección del investigador como en la posibilidad extender la terapia endocrina adyuvante de acuerdo con la práctica clínica habitual.

6. SEGURIDAD

Se incluyó un total de 5.591 pacientes en el análisis de seguridad (2.791 en la rama de abemaciclib y terapia endocrina y 2.800 en la de terapia endocrina en monoterapia), habiendo finalizado todos el tratamiento de estudio (23,24).

La mediana de duración del tratamiento con abemaciclib fue de 23,7 meses, independientemente de la necesidad de reducir dosis.

Los efectos adversos más frecuentes de cualquier grado fueron la diarrea, neutropenia y astenia en la rama de abemaciclib, y artralgias, sofocos y astenia en la rama control.

Los eventos tromboembólicos venosos fueron más frecuentes con abemaciclib (2,5%) en comparación con la rama de terapia endocrina sola (0,7%).

Los efectos adversos grado ≥ 3 y eventos graves fueron más frecuentes en la rama de abemaciclib (49,7% frente a 16,3% y 15,5% frente a 9,1% respectivamente), siendo los efectos adversos grado 3-4 más frecuentes la neutropenia (19,6% frente a 0,9%), leucopenia (11,4% frente a 0,4%) y diarrea (7,8% frente a 0,2%).

El 25,8% de los pacientes discontinuaron el tratamiento con abemaciclib por razones diferentes a la recidiva, incluyendo un 18,5% por efectos adversos. La mayor parte de estos pacientes continuaron el tratamiento con la terapia endocrina. Los efectos adversos más frecuentes que llevaron a la discontinuación fueron la diarrea (5,3%), astenia (2,0%) y neutropenia (0,9%) (24). En total, un 6,5% de los pacientes discontinuaron el tratamiento con abemaciclib y terapia endocrina debido a efectos adversos, frente al 1,1% en la rama control. Las discontinuaciones de abemaciclib fueron más frecuentes durante el primer mes, con un 2,7% de pacientes que suspendieron el tratamiento por efectos adversos. El 66,8% de las discontinuaciones de abemaciclib por efectos adversos fueron por toxicidades grado 1-2, y no fueron discontinuaciones establecidas por el protocolo.

El 61,7% de los pacientes en la rama de abemaciclib precisaron interrupciones de dosis por efectos adversos y el 43,4% precisaron reducciones de dosis, generalmente relacionadas con diarrea (13,7%), neutropenia (8,1%) y astenia (4,5%). El 29,8% de los pacientes precisaron una reducción de dosis y el 13,9% reducción de dos niveles de dosis (25). Sólo un 8,9% de los pacientes que discontinuaron el tratamiento con abemaciclib habían reducido la dosis previamente, y, por el contrario, más de la mitad de los pacientes que discontinuaron no tuvieron reducciones previas, especialmente entre aquellos que discontinuaron en el primer mes de tratamiento (88%).

La mayoría de las reducciones de dosis de abemaciclib se produjeron en los primeros 6 meses de tratamiento. Las reducciones de dosis fueron más frecuentes en pacientes ≥ 65 años y en aquellos con más comorbilidades.

No se objetivaron diferencias en la SLEI a 4 años entre los pacientes con o sin reducciones de dosis. Figura 6.

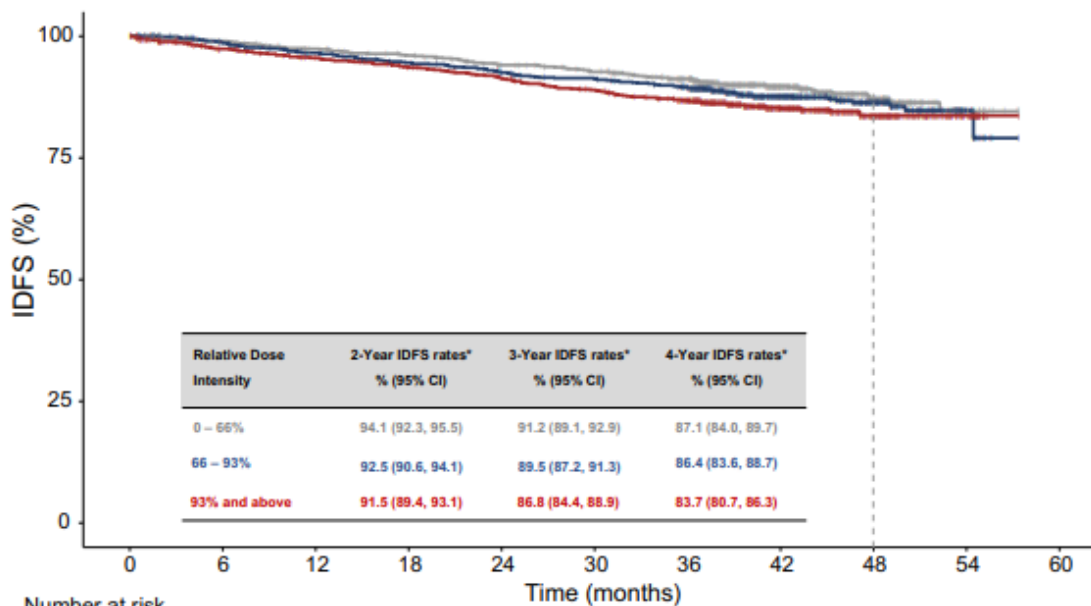


Figura 6. Eficacia según intensidad relativa de dosis (25)

Se produjeron 15 y 11 muertes secundarias a efectos adversos en las ramas de abemaciclib y control respectivamente. Dos de las 15 muertes de la rama de abemaciclib se consideraron como posiblemente relacionadas con el tratamiento (diarrea y neumonitis).

En el seguimiento a largo plazo, tras finalizar el periodo de tratamiento, la incidencia de efectos adversos graves fue superior en la rama control, sin nuevas alertas sobre el perfil de seguridad.

Diarrea:

La diarrea asociada al tratamiento con abemaciclib ocurrió en el 83,5% de los pacientes, generalmente de bajo grado, aunque con un 7,8% de pacientes con grado ≥ 3 . La diarrea fue un evento precoz, con una mediana de 8 días hasta su aparición y la incidencia se redujo de forma progresiva con el tiempo. Los eventos grado 2-3 ocurrieron en los primeros 3 meses y en general fueron de corta duración (≤ 7 días). La diarrea se manejó fundamentalmente con antidiarreicos (79%) y $< 25\%$ de los pacientes precisaron reducciones de dosis por este motivo. Las discontinuaciones por diarrea ocurrieron en el 5,3% de los pacientes, la mayoría (84%) debidas a grado 1-2, en los primeros 3 meses, y sin una reducción de dosis previa.

Se han elaborado algoritmos para el manejo de la diarrea, como el que se presenta a continuación (26):

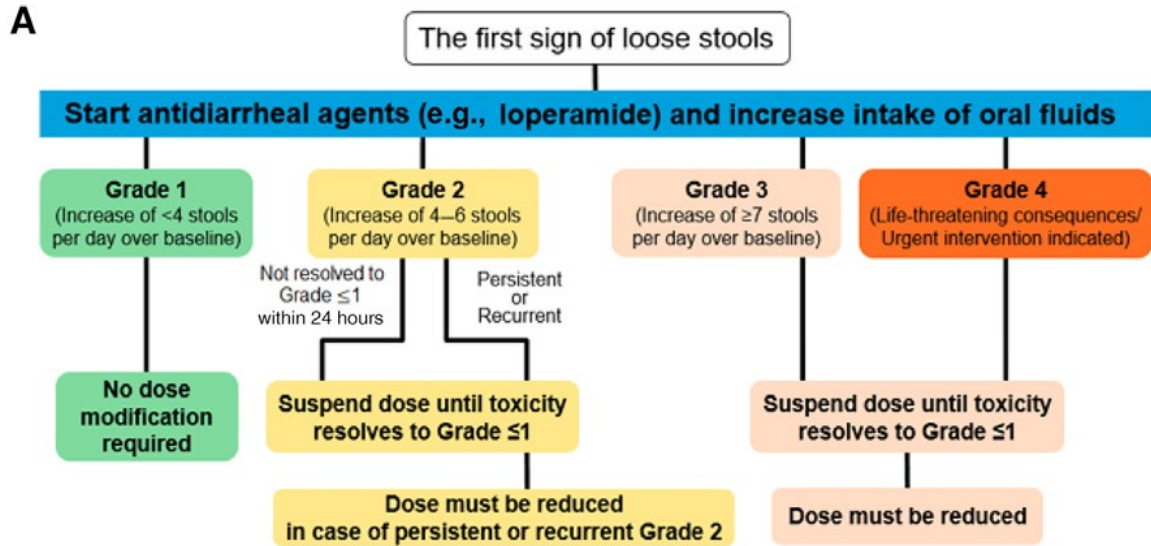


Figura 7. Manejo de la diarrea por abemaciclib

Enfermedad tromboembólica:

El 2,5% de los pacientes en la rama de abemaciclib presentaron un evento tromboembólico (ETV) frente al 0,6% de los pacientes en la rama control, la mayoría tromboembolismos pulmonares. La mitad de los ETV ocurrieron en los primeros 6 meses, el 93% se manejaron con anticoagulación y el 96% no recurrieron. La combinación de abemaciclib con tamoxifeno se asoció con una mayor incidencia de ETV (4,3% frente a 1,8% con inhibidores de la aromatasa).

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI):

Un 3,2% de los pacientes con abemaciclib y 1,3% en la rama control reportaron EPI. La mitad de los eventos fueron asintomáticos (grado 1), el 0,4% grado 3 y se produjo una muerte tóxica. El 98% de los pacientes con EPI no presentaron recidiva del evento. La mayoría de los eventos ≥ 2 ocurrieron en el primer año y se manejaron con corticoides y/o antibióticos. Las reducciones de dosis y discontinuaciones de abemaciclib por EPI fueron infrecuentes (0,7%).

Calidad de vida:

El cumplimiento de los instrumentos para la evaluación de los PRO fue $> 90\%$. La calidad de vida, medida con la escala FACT-B fue similar entre los pacientes que recibieron abemaciclib y aquellos de la rama control, independientemente de la edad (< 65 años/ ≥ 65 años) (19). Si se objetivaron diferencias en la percepción de la diarrea, especialmente en los primeros 6 meses de tratamiento (24,27).

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

La magnitud de beneficio según la escala ESMO-MCBS v1.1, actualizado a fecha de 22 de marzo de 2024, es de A, debido al impacto en SLE en un escenario curativo (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=371-1>).

Abemaciclib, en su indicación de terapia adyuvante, se encuentra incluido en las guías clínicas nacionales e internacionales:

- Guías SEOM: indicado para pacientes de alto riesgo, definido como ≥ 4 ganglios, o 1-3 ganglios y alguno de los siguientes factores: tumor > 5 cm, grado histológico 3 o ki67 $> 20\%$, con un nivel de evidencia I, A (2).
- Guías ESMO 2024: recomendado para pacientes con cáncer de mama estadio III o estadio II de alto riesgo, con un nivel de evidencia I,A (3).
- Guías ASCO 2024: se recomienda el tratamiento con abemaciclib adyuvante en base a los criterios del estudio MonarchE con una calidad de evidencia y nivel de recomendación fuerte (4).
- Guías NCCN: categoría 1

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El estudio MonarchE objetiva un beneficio clínica y estadísticamente significativo en SLEI y SLED con el tratamiento con abemaciclib adyuvante en combinación con la terapia endocrina en pacientes con CM RH+/HER2-negativo con afectación ganglionar de alto riesgo. En concreto, abemaciclib adyuvante ha demostrado reducir en un 32% y 32,5% el riesgo de evento invasivo y de recidiva a distancia respectivamente. Cabe destacar la solidez de los datos con un seguimiento medio de 5 años, en el que se objetiva que este beneficio no sólo se mantiene, sino que aumenta con mayor seguimiento, tanto en SLEI como en SLED. El impacto de estos resultados es altamente significativo al tratarse de una población de pacientes con un riesgo de recaída a distancia que puede superar el 40-50% a 10-20 años, poniendo de manifiesto la necesidad clínica no cubierta hasta la fecha. Es esencial lograr reducir las recidivas metastásicas en las pacientes con cáncer de mama precoz, ya que dicho evento supone una situación de incurabilidad y de tratamiento crónico para nuestras pacientes. Los datos de SG son aún inmaduros, pero es importante tener en cuenta la dificultad para lograr demostrar un beneficio en SG en el escenario adyuvante, dado el periodo de latencia y opciones terapéuticas tras la recaída. En el momento actual no disponemos de biomarcadores que identifiquen la población de pacientes que más se beneficia de abemaciclib, ya que los distintos biomarcadores evaluados, como ki67, Oncotype recurrence score, subtipos intrínsecos... únicamente han demostrado ser pronósticos y no predictivos de beneficio (21).

Desde su aprobación en 2022 y posterior financiación por el Sistema Nacional de Salud, el tratamiento adyuvante con abemaciclib se ha convertido en un estándar de tratamiento para las pacientes de alto riesgo. Recientemente se ha aprobado por la EMA el tratamiento con ribociclib adyuvante en pacientes con CM RH+/HER2- localizado y localmente avanzado de alto riesgo en base al estudio NATALEE. En este estudio, ribociclib adyuvante durante 3 años junto con la terapia endocrina (letrozol, asociado a supresión de la función ovárica en pacientes premenopáusicas) ha demostrado un beneficio en SLEI, con una reducción relativa del riesgo de enfermedad invasiva del 28,5% y un beneficio absoluto a 4 años del 4,9%, con cifras similares entre las pacientes con afectación ganglionar. Es fundamental un

mayor seguimiento para confirmar el beneficio mantenido con ribociclib tras finalizar el periodo de tratamiento de 3 años.

Las pacientes diagnosticadas con un CM RH+/HER2- con afectación ganglionar de alto riesgo podrán ser candidatas al tratamiento con abemaciclib o ribociclib. No disponemos de comparaciones directas entre ambos tratamientos, por lo que deberá sopesarse de forma detenida los datos disponibles de eficacia a largo plazo, perfil de toxicidad (astenia y diarrea como toxicidades más destacables con abemaciclib, y neutropenia e hipertransaminasemia con ribociclib), duración de tratamiento (abemaciclib 2 años y ribociclib 3 años), y opciones de terapia endocrina adyuvante (terapia endocrina a elección del investigador con abemaciclib y letrozol con o sin supresión de la función ovárica con ribociclib,) entre otros factores.

Un subgrupo pequeño de pacientes que merece una especial atención son las pacientes portadoras de variante patogénica germinal en BRCA1/2. En estas pacientes, con afectación de 4 o más ganglios o enfermedad extensa postneoadyuvancia, olaparib adyuvante ha demostrado un beneficio en SLEI, SLED y SG. Aunque casi el 80% de las pacientes incluidas en el estudio OlympiA tenían tumores triple negativos, los análisis de subgrupos objetivan un beneficio consistente en aquellas con tumores RH+/HER2-negativo. Aunque el subanálisis de pacientes con mutación BRCA1/2 del estudio MonarchE objetivó un beneficio mantenido con abemaciclib, se trata de una población muy pequeña de pacientes (n=41), y datos de la enfermedad metastásica sugieren una peor supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con mutación BRCA1/2 en comparación con aquellas que no son portadoras de mutación, posiblemente relacionado con una pérdida de RB1 asociada a la mutación en BRCA2 (28). En el caso de cumplirse criterios para ambos tratamientos, desconocemos la terapia óptima, pero las guías ESMO, por ejemplo, priorizan el tratamiento con olaparib (3).

Aunque el beneficio con abemaciclib adyuvante es claro, la toxicidad asociada no es desdeñable, sobre todo en un escenario preventivo. Dicha toxicidad se suma a la de la terapia endocrina y a la toxicidad residual tras los tratamientos de quimioterapia previos, pudiendo dificultar la adherencia al tratamiento. Aunque las escalas de calidad de vida evaluadas en el estudio MonarchE no evidencian un deterioro significativo con abemaciclib, la alta tasa de diarrea, aunque sea de bajo grado, puede impactar de forma significativa en la calidad de vida, y puede retrasar la normalización de la vida tras el diagnóstico y la reincorporación al mundo laboral, por ejemplo. Sin embargo, es importante tener en cuenta que gran parte de discontinuaciones del tratamiento de abemaciclib se produjeron en pacientes sin reducciones de dosis, y que estas reducciones no parecen asociarse a una pérdida de eficacia, por lo que es fundamental optimizar el tratamiento de soporte y realizar los ajustes de dosis necesarios en el caso de efectos adversos con el fin de asegurar la adherencia al tratamiento.

Se plantean varias preguntas con el tratamiento adyuvante con abemaciclib, como el manejo de las pacientes que recaigan tras dicho tratamiento, y en concreto, la posibilidad de retratar con inhibidores de CDK4/6 tras un intervalo libre de tratamiento que está por definir. Otra de las cuestiones que puede considerarse es si el tratamiento adyuvante con abemaciclib podría evitar la quimioterapia adyuvante en ciertas pacientes seleccionadas, aunque en el estudio MonarchE sólo el 4,6% de las pacientes no recibieron quimioterapia previa.

En conclusión, la evidencia disponible avala el uso de abemaciclib adyuvante en combinación con terapia endocrina en pacientes con cáncer de mama RH+/HER2-negativo con afectación ganglionar de alto riesgo, definida como afectación de ≥ 4 ganglios o de 1 a

3 ganglios con un tamaño tumoral > 5 cm y/o grado histológico 3, en base al beneficio sostenido en SLEI y SLED con abemaciclib objetivado en el estudio MonarchE.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica CIMA AEMPS abemaciclib [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181307015/FT_1181307015.html
2. Ayala De La Peña F, Antolín Novoa S, Gavilá Gregori J, González Cortijo L, Henao Carrasco F, Martínez Martínez MT, et al. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines for early-stage breast cancer (2022). *Clin Transl Oncol*. 16 de junio de 2023;25(9):2647-64.
3. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. febrero de 2024;35(2):159-82.
4. Freedman RA, Caswell-Jin JL, Hassett M, Somerfield MR, Giordano SH, for the Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer Guideline Expert Panel, et al. Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer—Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 Inhibitors: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *JCO*. 20 de junio de 2024;42(18):2233-5.
5. Las cifras del cáncer en España 2025. SEOM-REDECAN.
6. Shiels MS, Haque AT, Berrington De González A, Camargo MC, Clarke MA, Davis Lynn BC, et al. Trends in Cancer Incidence and Mortality Rates in Early-Onset and Older-Onset Age Groups in the United States, 2010–2019. *Cancer Discovery*. 8 de mayo de 2025;OF1-14.
7. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*. 9 de noviembre de 2017;377(19):1836-46.
8. Martín M, Carrasco E, Rodríguez-Lescure Á, Andrés R, Servitja S, Antón A, et al. Long-term outcomes of high-risk HR-positive and HER2-negative early breast cancer patients from GEICAM adjuvant studies and El Álamo IV registry. *Breast Cancer Res Treat*. septiembre de 2023;201(2):151-9.
9. Arecco L, Blondeaux E, Bruzzzone M, Arpino G, De Angelis C, De Laurentiis M, et al. Prognostic implications of risk definitions from the monarchE and NATALEE trials. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 5 de febrero de 2025;djaf031.
10. Pistilli B, Lohrisch C, Sheade J, Fleming GF. Personalizing Adjuvant Endocrine Therapy for Early-Stage Hormone Receptor–Positive Breast Cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. julio de 2022;(42):60-72.
11. Garber J. OlympiA: A phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients w/ germline BRCA1 & BRCA2 pathogenic variants & highrisk HER2-negative primary breast cancer: longer term follow. En.

12. Hortobagyi GN, Lacko A, Sohn J, Cruz F, Ruiz Borrego M, Manikhas A, et al. A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. *Annals of Oncology*. febrero de 2025;36(2):149-57.
13. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. enero de 2008;9(1):45-53.
14. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *JCO*. 1 de diciembre de 2020;38(34):3987-98.
15. Harbeck N. Adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy for HR+, HER2-, high-risk early breast cancer: results from a preplanned monarchE overall survival interim analysis, including 5-year efficacy outcomes. En 2023.
16. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JAW, et al. Proposal for Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials: The STEEP System. *JCO*. 20 de mayo de 2007;25(15):2127-32.
17. Rastogi P, O'Shaughnessy J, Martin M, Boyle F, Cortes J, Rugo HS, et al. Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results From a Preplanned monarchE Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy Outcomes. *JCO*. 20 de marzo de 2024;42(9):987-93.
18. Paluch-Shimon S, Neven P, Huober J, Cicin I, Goetz MP, Shimizu C, et al. Efficacy and safety results by menopausal status in monarchE: adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy in patients with HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. enero de 2023;15:17588359231151840.
19. Hamilton E. Efficacy and Safety Results by Age in monarchE: Adjuvant Abemaciclib Combined with Endocrine therapy (ET) in Patients with HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk Early Breast Cancer (EBC). En.
20. Harbeck N. Efficacy and safety of abemaciclib in younger patients with early breast cancer in the monarchE trial. En.
21. Nicholas Turner, Matthew P. Goetz, Christine Desmedt. Genomic and transcriptomic profiling of primary tumors from patients with HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer in the monarchE trial. En.
22. Desmedt C., Turner N., Johnston S. Analysis of Germline BRCA1/2 Mutations and Uncommon Somatic Alterations from Patients with HR+, HER2-, Node-positive, High-risk Early Breast Cancer Enrolled in monarchE. En.

23. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. enero de 2023;24(1):77-90.
24. Rugo HS, O'Shaughnessy J, Boyle F, Toi M, Broom R, Blancas I, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: safety and patient-reported outcomes from the monarchE study. *Annals of Oncology*. junio de 2022;33(6):616-27.
25. Goetz MP, Cicin I, Testa L, Tolaney SM, Huober J, Guarneri V, et al. Impact of dose reductions on adjuvant abemaciclib efficacy for patients with high-risk early breast cancer: analyses from the monarchE study. *npj Breast Cancer*. 26 de abril de 2024;10(1):34.
26. Rugo HS, Huober J, García-Sáenz JA, Masuda N, Sohn JH, Andre VAM, et al. Management of Abemaciclib-Associated Adverse Events in Patients with Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Safety Analysis of MONARCH 2 and MONARCH 3. *The Oncologist*. 1 de enero de 2021;26(1):e53-65.
27. Tolaney SM, Guarneri V, Seo JH, Cruz J, Abreu MH, Takahashi M, et al. Long-term patient-reported outcomes from monarchE: Abemaciclib plus endocrine therapy as adjuvant therapy for HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer. *European Journal of Cancer*. marzo de 2024;199:113555.
28. Safonov A, Bandlamudi C, De Lara PT, Ferraro E, Derakhshan F, Will M, et al. Abstract GS4-08: Comprehensive genomic profiling of patients with breast cancer identifies germline-somatic interactions mediating therapy resistance. *Cancer Research*. 15 de febrero de 2022;82(4_Supplement):GS4-08-GS4-08.

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Advisory role: Lilly, AstraZeneca, Daiichi Sankyo

Speaker fees: Pfizer, Roche, Novartis, Lilly, Gilead, Daiichi Sankyo, Pierre Fabre, AstraZeneca

Travel support: Pfizer, Roche, Novartis, Lilly, Gilead, Daiichi Sankyo, AstraZeneca