

1. TÍTULO

Informe de evaluación de ribociclib (Kisqali®), en combinación con inhibidores de aromatasa (IA), para el *tratamiento de pacientes* con cáncer de mama (CM) temprano receptor hormonal positivo (RH), HER2 negativo, estadios II-III con criterios de alto riesgo de recurrencia, incluidos pacientes sin afectación ganglionar axilar.

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Kisqali® (Ribociclib) está indicado en combinación con inhibidores de aromatasa para el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, receptor hormonal positivo, y alto riesgo de recaída, previamente tratadas o no con quimioterapia en el entorno neoadyuvante o adyuvante.

La dosis recomendada es de 400 mg una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento, lo que completa el ciclo de 28 días (esquema 3/1), administrado por vía oral durante tres años (o hasta recurrencia o toxicidad inaceptable), debe administrarse en combinación con inhibidor de aromatasa (IA). En mujeres pre o perimenopáusicas y en varones el IA debe combinarse con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).

El 17 de septiembre de 2024 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó la indicación anteriormente citada en base a los resultados del estudio NATALEE.

El 25 de noviembre 2024 el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (1) adoptó una opinión positiva del mismo (EMA 2024).

Recientemente, las guías europeas, Sociedad de Oncología Médica Europea (del inglés, ESMO), establecen el tratamiento con ribociclib en combinación

con terapia endocrina como una opción adyuvante en base a los resultados clínicos del ensayo fase III NATALEE. Además, ribociclib ha sido evaluado mediante la escala de beneficio clínico *European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale* (ESMO-MCBS) (2) para nuevas terapias con intención curativa obteniendo la máxima puntuación, categoría A.

También está recomendado como tratamiento adyuvante en las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2024.

2. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME: Abril 2025

3. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el más común y prevalente en mujeres, con una estimación de 37.682 nuevos casos en España en 2025 (SEOM 2025) (3) siendo responsable de la mayor mortalidad en mujeres en 2022, con 6.677 fallecimientos. De las pacientes con un primer diagnóstico de CM se estima que entre el 20-30% progresará presentando una recaída a distancia (4,5).

Las tasas de mortalidad en pacientes con estadios localizados son superiores a las de la población general, siendo de 1,1%, 4,6% y 8,5% a los 1, 3 y 5 años, respectivamente. Aproximadamente el 70% de estos diagnósticos de CM corresponden al tipo RH+/HER2-, con un 50% de pacientes diagnosticadas en estadio I, 38% en estadio II y un 12% en estadio III. En los estadios I-III (localizados), el tratamiento tiene una intención curativa. Sin embargo, entre un 20-30% de las pacientes en estos estadios, tras recibir tratamiento (neo)adyuvante, ±radioterapia y cirugía experimentarán una recaída metastásica (4,5).

El cáncer de mama metastásico es incurable y el tratamiento se enfoca en aumentar la supervivencia y minimizar el impacto negativo en la calidad de vida de las pacientes (6). Es por ello fundamental identificar a las pacientes con alto riesgo de recaída para intervenir con tratamientos específicos que reduzcan este riesgo y eviten la progresión a un estadio metastásico.

En el CM RH+/HER2-, el 50% de las recaídas son tempranas (menos de 5 años), con un pico alrededor de los 3 años, y el 50% restante son tardías (más de 5 años), pudiendo aparecer entre los 5 y 20 años tras el diagnóstico inicial. Aunque tradicionalmente se ha vinculado el riesgo alto de recaída con el tamaño tumoral y la afectación ganglionar, hay pacientes sin afectación ganglionar en los que el riesgo de recaída a distancia (metastásica) persiste tras completar el tratamiento endocrino de 5 años ya que existen otros factores como el grado histológico (GH), la expresión de RH y HER2, el marcador de proliferación celular (Ki-67), los resultados de pruebas multigénicas específicas y el estado menopáusico de la paciente que también confieren mayor agresividad y por tanto aumenta el riesgo de recaída en estas pacientes. En pacientes con CM RH+/HER2- sin afectación ganglionar, teniendo en cuenta los factores de riesgo a evaluar mencionados anteriormente, la recaída a distancia (metastásica) puede alcanzar el 9%, 16% y 29% a los 5, 10 y 20 años respectivamente (7, 8, 9).

Para la indicación de tratamiento adyuvante en pacientes con CM precoz RH+ HER2-contamos a día de hoy con dos terapias dirigidas:

- Abemaciclib es un inhibidor de ciclina 4/6 que tiene indicación en pacientes con CM precoz RH+/HER2- con afectación ganglionar y alto riesgo de recaída (según los siguientes criterios del ensayo clínico monarchE: 4 o más ganglios linfáticos axilares positivos y 1 a 3 con al menos una de las siguientes características: tumor ≥ 5 cm ó grado 3 (quedando excluida de la aprobación por las EMA el criterio de índice Ki-67 $\geq 20\%$ correspondiente a los pacientes de la Cohorte 2) (10,11).

- Olaparib para pacientes con CM temprano HER2 negativo, de alto riesgo, con mutaciones germinales en BRCA1/2 y que hayan recibido previamente tratamiento con QT neoadyuvante o adyuvante (11, 12).

Kisqali® (Ribociclib) es una oportunidad para ofrecer a las pacientes con CM precoz RH+/HER2- estadios II-III con o sin afectación ganglionar pero con criterios de alto riesgo un tratamiento específico que ha demostrado beneficio

clínico y estadísticamente significativo en todas las variables claves para medir los objetivos terapéuticos que se buscan en esta etapa temprana de la enfermedad (supervivencia libre de enfermedad a distancia y supervivencia libre de enfermedad invasiva), con un perfil de seguridad manejable y conocido en comparación con las terapias sistémicas convencionales, manteniendo además la calidad de vida.

Ribociclib es un inhibidor selectivo de las CDK4/6, cuya actividad se relaciona con la fosforilación de la proteína del retinoblastoma pRb y la regulación del ciclo celular. Las vías de señalización mediadas por CDK4/6, junto CCND1, desempeñan un papel crucial como reguladores de la progresión del ciclo celular. Ribociclib interfiere con estas vías al inhibir la fosforilación de la pRb, lo que resulta en una detención del ciclo celular en la fase G1. Esta acción, respaldada por *estudios in vitro* e *in vivo*, se potencia al combinarse con antiestrógenos, mostrando una mayor inhibición del crecimiento tumoral, especialmente en tumores con receptores de estrógeno positivos (RE+).

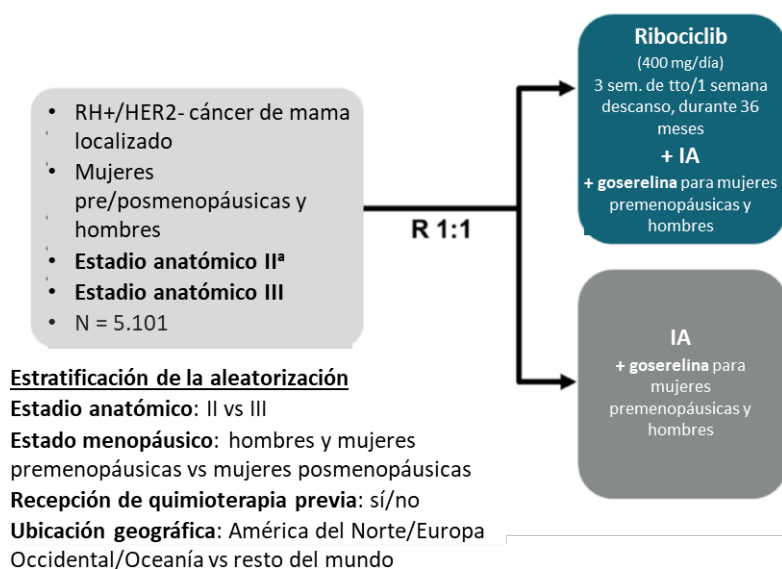
Kisqali® (ribociclib) está autorizado en España en la siguiente indicación (Ministerio de Sanidad, 2023):

Tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con RH positivo, 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. En mujeres pre o perimenopáusicas el tratamiento hormonal se debe combinar con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).

4. EFICACIA

NATALEE es un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de ribociclib a dosis

de 400 mg durante tres años en combinación IA como tratamiento adyuvante, frente a IA en monoterapia en pacientes con cáncer de mama precoz RH+/HER2- (13, 14) de alto riesgo de recaída (Fig 1).



^aEstadio IIB o IIA ya sea N1 o N0 con Grado 3 o Grado 2 con cualquiera de los siguientes criterios: Ki67 $\geq$ 20%, o Puntuación de Recaída del Cáncer de Mama Oncotype DX $\geq$ 26, o categorizado como alto riesgo a través de Prosigna/PAM50, MammaPrint o EndoPredict EPclin Risk Score.

Figura 1. Diseño del estudio NATALEE y criterios de estratificación (Slamon et al., 2023^a).

La dosis utilizada de ribociclib es menor que la aprobada en el contexto metastásico ya que había demostrado en estudios previos mejor tolerabilidad, presentando menores tasas de neutropenia y de prolongación del intervalo QTc (15,16,17).

El tratamiento durante tres años está justificado porque maximiza la exposición de las células tumorales circulantes, induciendo una senescencia y reduciendo las recaídas (15,16,17).

Un total de 5.101 pacientes fueron aleatorizadas (1:1) para recibir ribociclib en combinación con la TE vs TE en monoterapia (13,14).

El concepto de “alto riesgo” para poder incluirse en el estudio se definió de la siguiente manera (Fig 2):

-Pacientes con **estadio III y IIB**

-Las pacientes con estadio **IIA** se podían incluir si:

-La enfermedad era N1.

-En caso de N0, se incluyeron si:

-GH:3

-GH: 2 solo si, además, tenían características de riesgo alto de recaída, como $Ki-67 \geq 20\%$ o riesgo alto en estudio genómico.

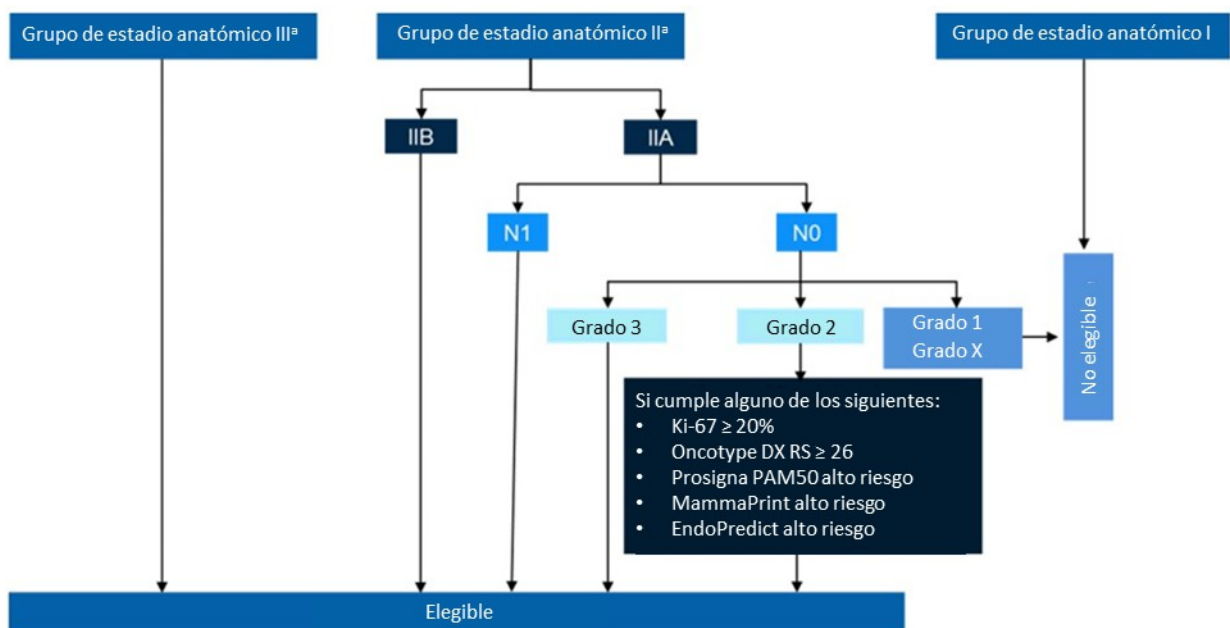
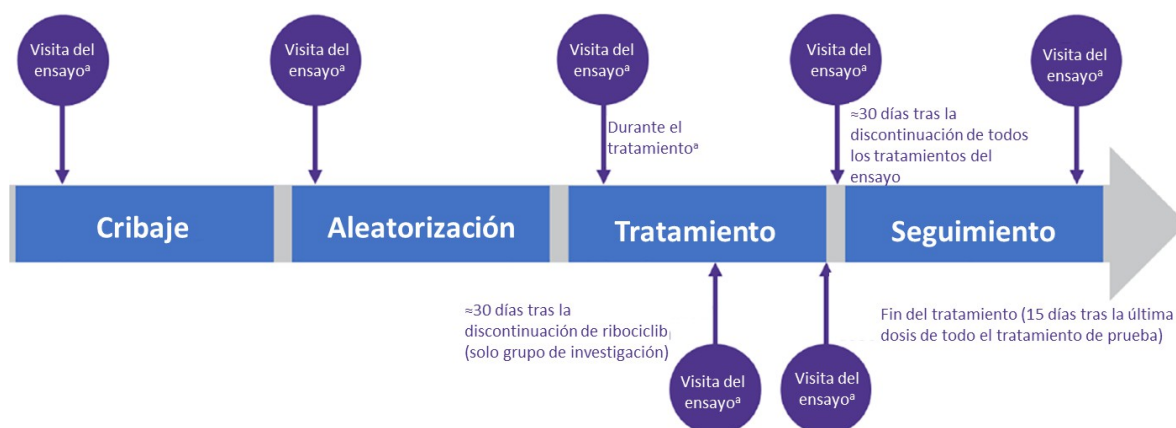


Figura2. Criterios claves de inclusión del estudio NATALEE (Slamon et al., 2023b).

Los pacientes fueron tratados hasta la recurrencia locorregional o a distancia de la enfermedad, el diagnóstico de una segunda neoplasia primaria maligna no mamaria, aparición de cáncer de mama invasivo contralateral, la discontinuación del tratamiento o la finalización de este. La duración máxima del tratamiento fue de 36 meses.

Después de la aleatorización, se programaron visitas en cada etapa del

estudio según se refleja en la siguiente figura (Fig 3) (14).



^aPara todas las visitas, se permite una ventana de ± 3 días para las evaluaciones correspondientes (excepto para los electrocardiogramas requeridos en el día 1 del ciclo 1).

^bLas visitas del ensayo están programadas para el día 1 y el día 15 para los dos primeros ciclos de tratamiento, luego para el día 1 de los ciclos 3–6, seguidas de una visita cada tercer ciclo a partir del día 1 del ciclo 7.

Figura 3. Visitas y evaluaciones en el estudio NATALEE (Slamon et al., 2023a).

La variable primaria del ensayo es la supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS) definida según los criterios que aparecen en la tabla 4. Las variables secundarias incluyeron la supervivencia libre de enfermedad a distancia (DDFS), supervivencia libre de recaída (SLR), la supervivencia global (SG), seguridad y tolerabilidad y la calidad de vida (PRO).

Criterios de valoración

Primario	● Supervivencia libre de enfermedad invasiva (iDFS) según los criterios de las Definiciones Estandarizadas de los Criterios de Valoración de la Eficacia (STEEP) evaluados por el investigador, que incluye: ▪ Recaída invasiva del tumor de mama ipsilateral ▪ Recaída invasiva local o regional ▪ Recaída a distancia (metastásica) ▪ Muerte (atribuible a cualquier causa) ▪ Cáncer de mama invasivo contralateral ▪ Segundo cáncer invasivo primario distinto del cáncer de mama*
Secundarios	● Supervivencia libre de enfermedad a distancia (DDFS) ▪ Recaída a distancia (metastásica) ▪ Muerte (atribuible a cualquier causa) ▪ Segundo cáncer invasivo primario distinto del cáncer de mama* ● Supervivencia libre de recaída (SLR)** ● Supervivencia global (SG) ● Seguridad y tolerabilidad ● Calidad de vida – Resultados comunicados por las pacientes (PRO) ▪ Variable principal de calidad de vida: EORT QLC-C30 -puntuación de funcionamiento físico ▪ Variable secundaria de calidad de vida: EORT QLC-C30 -puntuación GHS, funcionamiento social y emocional-, EORT QLC-BR23, EQ-VAS, HADS – puntuación de ansiedad y depresión.

Figura 4. Criterios de valoración primario y secundarios del estudio NATALEE (Slamon et al., 2023a).

Aunque la SG se considera el criterio de valoración estándar más relevante en los ensayos clínicos de oncología, requiere un seguimiento prolongado para observar suficientes eventos para alcanzar la madurez, lo que limita su uso como un criterio de valoración primario en algunos ensayos oncológicos. Con la introducción y adopción de terapias dirigidas como el estándar de tratamiento en el cáncer de mama metastásico, demostrar un beneficio en SG en el contexto del cáncer de mama luminal se vuelve aún más desafiante. Un potencial enfoque para abordar este desafío es utilizar criterios de valoración subrogados clínicamente relevantes como alternativa a la evaluación de SG. Los datos de supervivencia libre de enfermedad invasiva (iDFS) pueden analizarse previamente a la SG y se ha considerado un criterio de valoración clínico primario significativo en ensayos de cáncer de mama en estados iniciales (18).

En el estudio NATALEE, se incluyeron 5.101 pacientes de 20 países y 384 centros (49 centros españoles) (13). La mediana de edad de los pacientes

fue 52 años. El 43,9% de las pacientes eran mujeres premenopáusicas, el 55,7% eran mujeres postmenopáusicas y el 0,4% eran hombres. En cuanto al estadio anatómico, el 59,6% de las pacientes estaban en estadio III, el 20,5% en estadio IIB y el 19,6% en estadio IIA. Respecto a la afectación ganglionar, el 16% no presentaban afectación ganglionar (N0), el 41% de las pacientes tenían 1-3 ganglios afectos (N1), el 43% de las pacientes presentaban más de 4 ganglios afectos (N2 o N3).

A las pacientes se les permitió iniciar la TE adyuvante hasta 12 meses antes de incluirse en el ensayo por lo que aproximadamente el 70% en ambos grupos de tratamiento habían recibido anteriormente TE.

Las principales características de los pacientes que participaron en el estudio se detallan en la figura 5 (16).

Características	Ribociclib + TE N=2.549 n (%)	TE N=2.552 n (%)	Total N=5.101 n (%)
Edad (años)			
Mediana (mín-máx)	52,0 (24-90)	52,0 (24-89)	52,0 (24-90)
Estado menopáusico			
Mujeres premenopáusicas	1.115 (43,7)	1.123 (44,0)	2.238 (43,9)
Mujeres posmenopáusicas	1.423 (55,8)	1.420 (55,6)	2.843 (55,7)
Hombre	11 (0,4)	9 (0,4)	20 (0,4)
Estadio anatómico según AJCC 8ª edición			
Estadio I	9 (0,4)	5 (0,2)	14 (0,3)
Estadio IIA	479 (18,8)	521 (20,4)	1.000 (19,6)
Estadio IIB	532 (20,9)	513 (20,1)	1.045 (20,5)
Estadio III	1.528 (59,9)	1.512 (59,2)	3.040 (59,6)
Sin datos	1 (<0,1)	1 (<0,1)	2 (<0,1)
Estadio N en el momento del diagnóstico (clínico)			
NX [†]	272 (10,7)	264 (10,3)	536 (10,5)
N0	694 (27,2)	737 (28,9)	1.431 (28,1)
N1	1.050 (41,2)	1.049 (41,1)	2.099 (41,1)
N2o N3	483 (18,9)	467 (18,3)	950 (18,6)
Sin datos	50 (2,0)	35 (1,4)	85 (1,7)
Estadio N tras la cirugía (patológico)			
NX [†]	2 (0,1)	5 (0,2)	7 (0,1)
N0	378 (15)	418 (16)	796 (16)
N1	1.062 (42)	1.039 (41)	2.101 (41)
N2 o N3	1.105 (43,4)	1.089 (42,7)	2.194 (43,0)

Sin datos	2 (0,1)	1 (<0,1)	3 (0,1)
Estado histológico en el momento del diagnóstico			
X	30 (1,2)	32 (1,3)	62 (1,2)
1	218 (8,6)	240 (9,4)	458 (9,0)
2	1.458 (57,2)	1.451 (56,9)	2.909 (57,0)
3	521 (20,4)	549 (21,5)	1.070 (21,0)
No evaluado	292 (11,5)	258 (10,1)	550 (10,8)
Datos faltantes	30 (1,2)	22 (0,9)	52 (1,0)
Número de pacientes que recibieron alguna quimioterapia previa			
Cualquiera	2.249 (88,2)	2.245 (88,0)	4.494 (88,1)
Neoadyuvante	1.085 (42,6)	1.095 (42,9)	2.180 (42,7)
Adyuvante	1.223 (48,0)	1.220 (47,8)	2.443 (47,9)
Número de pacientes que recibieron alguna TE previa			
Inhibidores de la aromatasa	1.601 (62,8)	1.592 (62,4)	3.193 (62,6)
Antiestrógenos	344 (13,5)	341 (13,4)	685 (13,4)
SFO	670 (26,3)	620 (24,3)	1.290 (25,3)
Otras	4 (0,2)	13 (0,5)	17 (0,3)
Estado funcional ECOG			
0	2.106 (82,6)	2.132 (83,5)	4.238 (83,1)
1	440 (17,3)	418 (16,4)	858 (16,8)
Sin datos	3 (0,1)	2 (0,1)	5 (0,1)
Región geográfica — no. (%)			
Asia	281 (11,0)	290 (11,4)	571 (11,2)

†No es posible determinar si hay afectación de los ganglios linfáticos, ni el grado del cáncer, ni el tamaño tumoral.

Figura 5. Características basales y demográficas de la población del estudio NATALEE (Slamon et al., 2024).

El 11 de enero de 2023 se realiza el análisis primario del estudio donde el tratamiento con ribociclib alcanzó un beneficio significativo para la variable principal de iDFS según el Comité Independiente de Supervisión de Datos. La tasa de iDFS a 3 años para las pacientes del grupo de ribociclib más TE frente a al grupo TE fue de 90,4% vs 87,1% respectivamente, (HR=0,748; IC 95%: 0,618-0,906). Por tanto, se redujo de forma significativa el riesgo de enfermedad invasiva en un 25,2% (16,17) con un beneficio absoluto del 3,3% a favor de ribociclib más TE. El beneficio de ribociclib observado en la iDFS fue coherente en todos los subgrupos clínicamente relevantes independientemente de la edad, estado menopáusico, estadio de la enfermedad [II, III], grado histológico, Ki-67 [$<$ ó $>$ 20%] y estado ganglionar [N0 ó N1-

3].

El análisis final por protocolo estaba preespecificado a 500 eventos de iDFS, teniendo lugar el 21 de julio 2023 (5,6 meses adicionales desde el análisis primario). En este análisis, con el 42,8% de las pacientes habiendo completado 3 años previstos de tratamiento (sólo 20,2% habían llegado a 3 años de tratamiento en el análisis anterior) el riesgo relativo de enfermedad invasiva para la ITT se redujo en un 25,1% con ribociclib + TE en comparación con TE sola. El beneficio absoluto de iDFS con ribociclib + TE fue del 3,1% a los 3 años. De manera similar a lo observado en el análisis previo, el beneficio fue coherente en todos los subgrupos incluyendo las pacientes sin y con afectación ganglionar, observándose una reducción relativa del riesgo de enfermedad invasiva del 27,7% en las pacientes N0. Estos hallazgos demuestran la eficacia de ribociclib en pacientes seleccionadas con alto riesgo de recaída (19, 20).

En el análisis post hoc a 4 años de seguimiento del estudio NATALEE (realizado el 29 de abril 2024) con todas las pacientes habiendo finalizado el tratamiento con ribociclib, el riesgo relativo de enfermedad invasiva para la ITT se redujo en un 28,5% con ribociclib +TE en comparación con TE sola. El beneficio absoluto de iDFS siguió aumentando del 2,7% a los 3 años al 4,9% a los 4 años, siendo los eventos de iDFS más comunes las recaídas a distancia (metastásicas) (6,9% en grupo ribociclib + TE vs. 9,6% en grupo control) (Figura 6) (20). Las curvas de iDFS para ribociclib + TE y TE solo continúan separándose con el tiempo. La separación continua de las curvas sugiere un beneficio sostenido y creciente de ribociclib más allá del periodo de tratamiento planificado de tres años. Este fenómeno se conoce como el "efecto *carryover*", donde los beneficios del tratamiento persisten incluso después de su finalización, proporcionando una protección prolongada contra la recaída de la enfermedad ya observada con otros tratamientos adyuvantes (14).

De nuevo, los resultados de iDFS fueron coherentes en todos los subgrupos clínicamente relevantes (20).

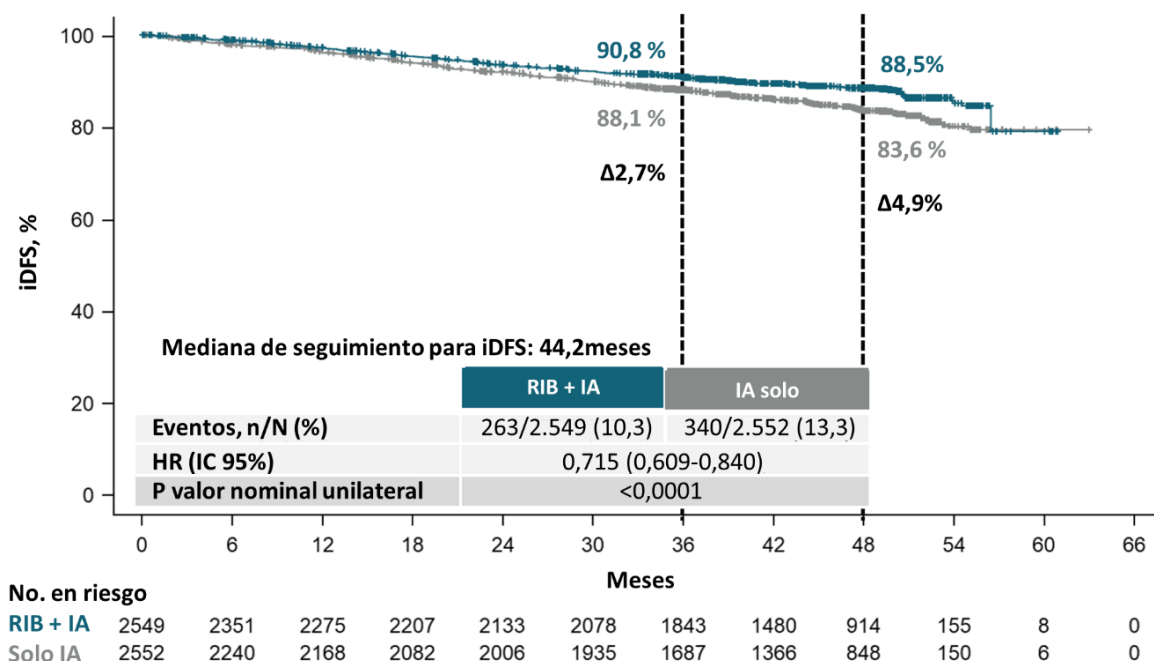


Figura 6. iDFS en población ITT (Fasching et al., 2024).

En cuanto al beneficio según estadio, ribociclib + TE mostró un aumento progresivo en la magnitud del beneficio iDFS con el tiempo para la enfermedad en estadios localizados II/III, observándose un beneficio absoluto del 4,3% a 4 años para las pacientes en estadio II, y del 5,9% para las pacientes en estadio III (Figura 7) (20).

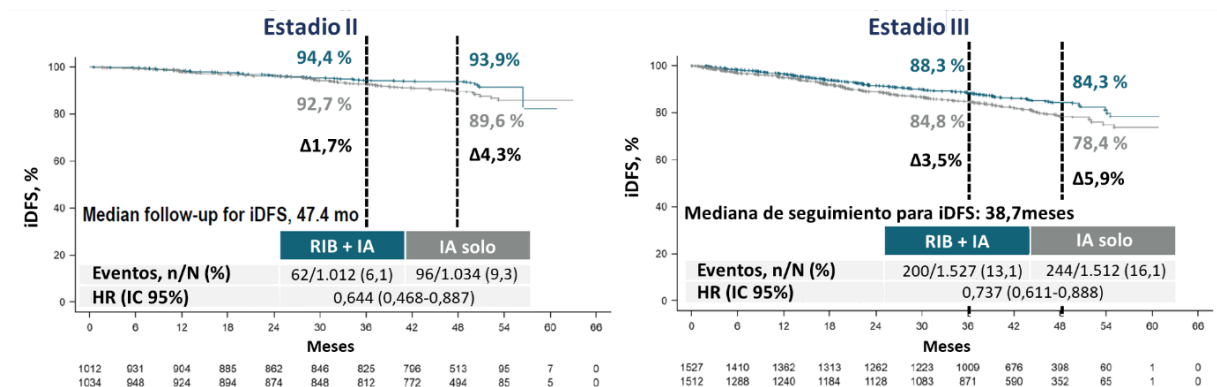


Figura 7. iDFS por estadio (Fasching et al., 2024).

Respecto a la afectación ganglionar el beneficio absoluto a 4 años fue similar, independientemente de la afectación ganglionar. Con un 5,1% de beneficio absoluto en el seguimiento a 4 años para las pacientes sin afectación ganglionar del ensayo NATALEE vs 5,0% en las pacientes con afectación ganglionar (Fig. 8).

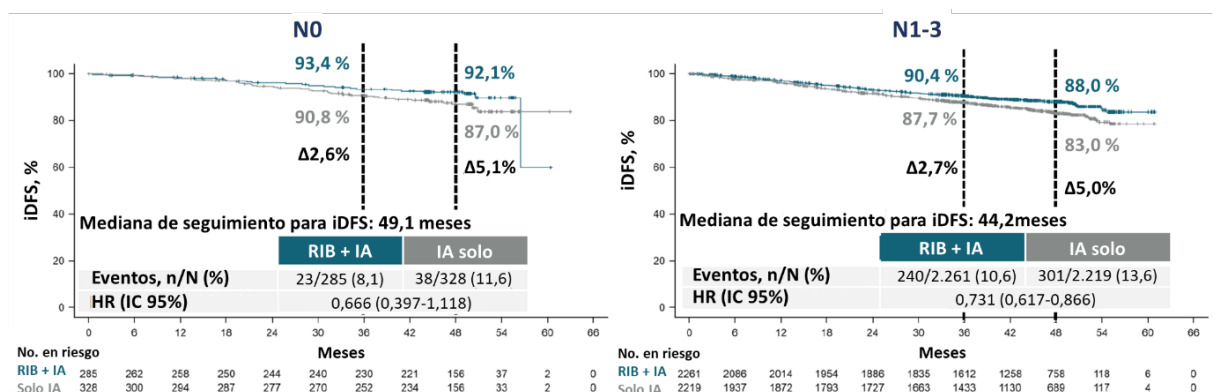


Figura 8. iDFS por estado ganglionar (Fasching et al., 2024).

Respecto a los objetivos secundarios:

- La supervivencia libre de enfermedad a distancia (DDFS), en el análisis primario el tratamiento con ribociclib supuso una mejoría continua de una reducción del riesgo de recaída a distancia (metastásica) en un 26,1% para las pacientes del grupo ribociclib más TE (HR = 0,74; IC 95%: 0,60-0,91). En el análisis final por protocolo el riesgo de enfermedad a distancia (metastásica) se redujo en un 25,1% con ribociclib +TE en comparación con TE sola con un beneficio absoluto del 2,7% a los 3 años (20). En el análisis post hoc la reducción del riesgo de recaída a los 4 años es de un 28,5 % (HR =0,71; IC 95%: 0,60-0,84) (21).
- Los datos de SG requieren como cabía esperar un seguimiento a más largo plazo, ya que hubo menos del 5% de eventos en ambos grupos de tratamiento en el análisis a 4 años. Las tasas de SG a 4 años fueron del 95,0% (en el grupo de ribociclib + TE y del 94,2% en el grupo de TE sola, sin diferencias estadísticamente significativas.

En lo que respecta a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), En el estudio NATALEE, la variable de los (*patient-reported outcomes*) PRO principal fue la puntuación de la subescala de funcionamiento físico del EORTC QLQ-C30. Las variables de los PRO secundarios fueron el estado de salud global (GHS), las puntuaciones de las subescalas de funcionamiento emocional y funcionamiento social del EORTC QLQ-C30, la escala de síntomas de cáncer de mama del EORTC QLQ-BR23, las puntuaciones del EQ-5D-5L VAS y las puntuaciones de los dominios de ansiedad y depresión del HADS. En general, la adición de ribociclib a la TE adyuvante estándar mantuvo las puntuaciones de los PRO a lo largo del tiempo sin diferencias significativas entre ambas ramas (22).

5. SEGURIDAD

En el análisis de seguridad se incluyeron 2524 pacientes en la rama de Ribociclib más IA y 2444 en la rama de IA. En general, el 98,0% de las pacientes en el grupo de ribociclib más IA y el 87,8% de las pacientes en el grupo con solo IA experimentaron al menos un acontecimiento adverso (AA) durante el estudio (23).

Los AA de cualquier grado más frecuentes fueron la neutropenia como hallazgo de laboratorio (62,1% rama Ribociclib-IA frente a 4,5% rama IA), las artralgias (36,5 % frente a 42,5% respectivamente) y los efectos relacionados con toxicidad hepática (25,4% frente a 10,6%). Los AA mayor o igual a grado 3 más frecuentes aparecen en la siguiente figura (Figura 8).

Event	Ribociclib + NSAI (N = 2524)				NSAI Alone (N = 2444)			
	All Grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5	All Grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	<i>number of patients (percent)</i>							
Any adverse event	2470 (97.9)	1437 (56.9)	130 (5.2)	12 (0.5)	2128 (87.1)	394 (16.1)	38 (1.6)	4 (0.2)
Adverse events that occurred in ≥15% of patients in either group								
Neutropenia†	1568 (62.1)	1054 (41.8)	52 (2.1)	0	110 (4.5)	17 (0.7)	3 (0.1)	0
Arthralgia	921 (36.5)	24 (1.0)	0	0	1038 (42.5)	31 (1.3)	0	0
Nausea	580 (23.0)	6 (0.2)	0	0	184 (7.5)	1 (<0.1)	0	0
Headache	556 (22.0)	10 (0.4)	0	0	403 (16.5)	4 (0.2)	0	0
Fatigue	554 (21.9)	18 (0.7)	0	0	311 (12.7)	4 (0.2)	0	0
SARS-CoV-2 test positive	487 (19.3)	0	0	0	310 (12.7)	0	0	0
Covid-19	477 (18.9)	18 (0.7)	0	3 (0.1)	314 (12.8)	11 (0.5)	0	1 (<0.1)
Alanine aminotransferase increased	478 (18.9)	154 (6.1)	31 (1.2)	0	128 (5.2)	15 (0.6)	1 (<0.1)	0
Hot flush	473 (18.7)	6 (0.2)	0	0	482 (19.7)	3 (0.1)	0	0
Asthenia	417 (16.5)	15 (0.6)	0	0	273 (11.2)	3 (0.1)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	408 (16.2)	96 (3.8)	16 (0.6)	0	131 (5.4)	12 (0.5)	0	0

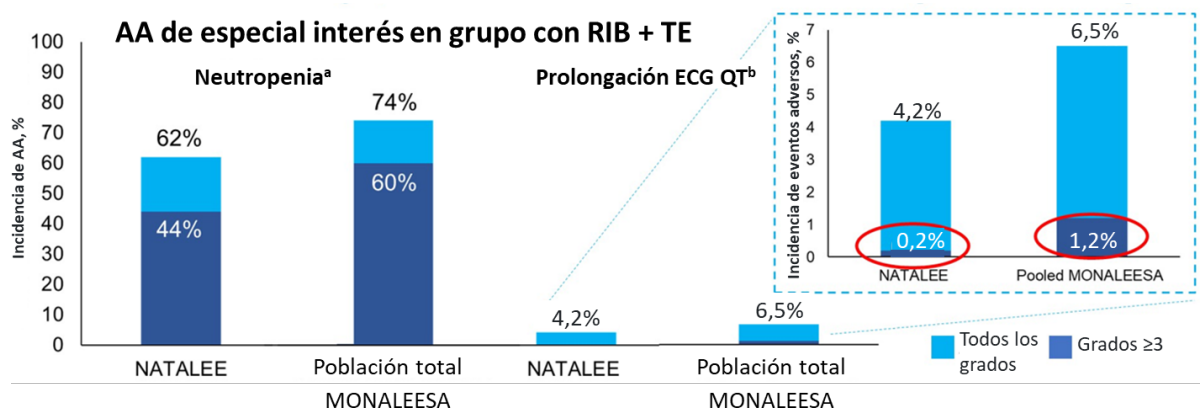
* Covid-19 denotes coronavirus disease 2019, and SARS-CoV-2 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

† Neutropenia is a grouped term that combines the preferred terms neutropenia and neutrophil count decreased.

Figura 8 Acontecimientos adversos (AA) más frecuentes (15)

Los resultados del estudio NATALEE muestran que la dosis de 400 mg de ribociclib está asociada con una menor incidencia de AA graves en comparación con la dosis de 600 mg utilizada en el contexto metastásico (estudios MONALEESA). En particular, se observan al igual que ya ocurrió

en el estudio AMALEE (24) tasas más bajas de **neutropenia y prolongación del intervalo QTc** tal como se muestra en la Figura 9 (15,16,17).



^aEste término agrupa tanto neutropenia como recuento de neutrófilos disminuido. ^bTérmino preferido.

Figura 9: Prolongación del intervalo QTc

La mayoría de las discontinuaciones de ribociclib ocurrieron de manera precoz en los primeros 4 meses. Las discontinuaciones precoces de ribociclib debido a AA ocurrieron en el 20% de los pacientes (20) y de ribociclib+ IA en un 3,3%. El AA de cualquier grado más frecuente que llevo a la discontinuación precoz del tratamiento en ambas ramas fue la toxicidad hepática, 8,9% en la rama de ribociclib+IA y de 0,1% en la rama de IA y fueron principalmente elevaciones de ALT (1,7%) y o AST (2,8%) sin elevación de bilirrubina. Del 20% de pacientes que abandonaron ribociclib debido a un AA, el 14% lo hicieron sin reducción previa de dosis (Fig. 10).

Parámetro, n (%)	Ribociclib + TE N=2.549		TE N=2.552
Pacientes tratados	2.526 (99,1)		2.442 (95,7)
Tratamiento en curso ^a	1.794 (70,4)		1.628 (63,8)
Completaron 3 años de tratamiento con ribociclib	1.601 (62,8)		-
Completaron 5 años de tratamiento del estudio	10 (0,4)		9 (0,4)
Pacientes con interrupción precoz del tratamiento	RIB	TE	TE
Razón principal de discontinuación	923 (36,2)	722 (28,3)	804 (31,5)
AA	509 (20,0)	136 (5,3)	124 (4,9)
Recaída	127 (5,0)	196 (7,7)	267 (10,5)
Decisión paciente/médico	160 (6,3)	206 (8,1)	189 (7,4)

Pérdida de seguimiento	8 (0,3)	15 (0,6)	21 (0,8)
Muerte	5 (0,2)	9 (0,4)	6 (0,2)
Otra	114 (4,5)	160 (6,2)	197 (7,7)

AA: acontecimientos adversos; TE: terapia endocrina.

^aEn este análisis exploratorio a 4 años todos las pacientes que siguen con tratamiento en curso están tratados con TE ya que todos han finalizado el tratamiento con ribociclib.

Figura 10. Estado de tratamiento de las pacientes en NATALEE a fecha de corte de 29 abril de 2024 (Fasching et al., 2024)

Un análisis de Barrios et al confirmó que las reducciones de dosis en el ensayo NATALEE, no afectaron a la eficacia de ribociclib, independientemente del momento en que tuvieran lugar (22).

No se observó ninguna muerte relacionada con el tratamiento del estudio.

6. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

Recientemente, las guías europeas, Sociedad de Oncología Médica Europea (ESMO), establecen el tratamiento con ribociclib en combinación con terapia endocrina como una opción adyuvante en base a los resultados clínicos del ensayo fase III NATALEE. Además, ribociclib ha sido evaluado mediante la escala de beneficio clínico *European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale* (ESMO-MCBS) **a través del formulario 1 para nuevas terapias en el setting con potencial intención curativa** (25) otorgándole la máxima puntuación, nivel A.

Por tanto, ribociclib supone una nueva opción de tratamiento adyuvante que puede mejorar significativamente los resultados clínicos en pacientes con cáncer de mama precoz, RH+/HER2-, con elevado riesgo de recaída, abordando así, además, una necesidad médica no cubierta en estas poblaciones, con una sólida base científica respaldada por el ensayo clínico NATALEE y con características distintivas que lo hacen una opción a valorar en comparación con otras terapias disponibles.

7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

A pesar del tratamiento adyuvante con quimioterapia (QT) y TE, el riesgo de recaída en pacientes con cáncer de mama RH+/HER2- precoz es elevado independientemente de la afectación ganglionar y este riesgo persiste durante ≥ 20 años (11,26,27).

En el estudio español del registro El Álamo IV (8), con un seguimiento medio de 10,1 años, las recaídas invasivas de las pacientes de la cohorte II (estadio IIA con características de alto riesgo en base al estudio NATALEE y IIB) fueron del 12,1% a 5 años y 26,2% a 10 años. En cuanto a las recaídas invasivas en las pacientes de la cohorte I (estadio III) fueron del 26,6% a 5 años y 46,2% a 10 años. El riesgo de recaída a distancia (metastásica) en pacientes con características de alto riesgo N0 fue del 13,6%, comparado con el 3,1% en aquellas N0 sin estas características.

Las recaídas conllevan además un empeoramiento significativo de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de estas pacientes (26) así como un aumento en el uso de recursos, y un coste superior respecto a la enfermedad localizada. Concretamente en las pacientes con cáncer de mama RH+/HER2- metastásico, los costes directos totales ascendieron a cifras que oscilan entre 120.664-200.000 € según estudios (29-34).

Estas cifras demuestran que el abordaje del CM en estadios más tempranos de la enfermedad unido a la inversión en tratamientos que eviten la progresión de la enfermedad se traduciría en una reducción de la carga económica asociada al CM metastásico y a los cuidados paliativos y, finalmente, en ahorros de costes para el SNS.

Tras más de 20 años sin innovaciones en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama RH+/HER2- en 2023, se comercializaron en España abemaciclib y olaparib, las primeras terapias dirigidas para el tratamiento adyuvante que alcanzaban este hito (11).

Sin embargo, la indicación de olaparib es muy restringida ya que solo se pueden beneficiar de este tratamiento pacientes con mutaciones germinales

en BRCA1/2 (EMA, 2019).

En el subgrupo de pacientes de alto riesgo con afectación ganglionar que se incluyeron tanto en el estudio NATALEE como en el MonarchE (35), tendríamos disponibilidad de estas dos opciones de tratamiento a valorar según el perfil de toxicidad relacionado con el fármaco, pero la indicación de abemaciclib no incluye a toda la población con características de alto riesgo (excluyendo N0 y determinados N1), por lo que para este subgrupo solo tendríamos evidencia de la eficacia de Ribociclib.

NATALEE es un estudio fase III de un inhibidor de CDK4/6 (ribociclib) que demuestra un beneficio consistente en una población de pacientes con cáncer de mama RH+/HER2- en estadio II y III con elevado riesgo de recaída independientemente de su afectación ganglionar. Utilizando una dosis de ribociclib de 400 mg, menor a la dosis de 600 mg aprobada en cáncer de mama metastásico que ha demostrado tener un perfil más favorable de seguridad sin comprometer la eficacia.

El estudio NATALEE alcanzó el objetivo principal demostrando un beneficio de supervivencia libre de enfermedad invasiva (iDFS) clínicamente significativo en una población de pacientes con cáncer de mama RH+/HER2- en estadios localizados, confirmado más allá de los 3 años de tratamiento.

En cuanto al impacto que supondría la población a tratar, se realizó un análisis retrospectivo utilizando datos de registros electrónicos de salud de EE. UU. El estudio mostró que, del total de pacientes, con CM Precoz el 74,9% tenían enfermedad N0, y de estos, solo el 9,5% cumplía con los criterios de elegibilidad para el ensayo NATALEE (36).

En definitiva, en el contexto del tratamiento adyuvante del cáncer de mama RH+/HER2- en estadios localizados (II-III) con características de alto riesgo de recaída, independientemente de la afectación ganglionar, se necesitan tratamientos con un perfil de seguridad aceptable que logren una reducción de las recaídas, respaldados por estudios clínicos robustos que incluyan el

estándar de tratamiento actual (NSAI) o la supresión farmacológica de la función ovárica en pacientes premenopáusicas, siendo Ribociclib el único fármaco disponible actualmente que cubriría toda esta población

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1-EMA. Ficha Técnica:Kisqali®(ribociclib) 2024.https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_es.pdf.
- 2- ESMO. ESMO-MCBS Scorecards n.d. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards> (accessed November 29, 2024).
- 3-SEOM.Las cifras del cáncer en España 2025. https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf
- 4- Reinert T, Barrios CH. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. *Ther Adv Med Oncol* 2015;7:304–20. <https://doi.org/10.1177/1758834015608993>.
- 5-Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:111–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804710>.
- 6-Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer ☆. *Annals of Oncology* 2021;32:1475–95. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>.
- 7-O'Shaughnessy J, Yardley D, Hart L, Razavi P, Graff SL, Wogen J, et al. Abstract P3-03-12: Risk of recurrence with adjuvant endocrine therapy in real world patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor-negative early breast cancer: a US database analysis. *Cancer Res* 2023;83:P3-03-12-P3-03-12. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS22-P3-03-12>.
- 8-Martín M, Carrasco E, Álvaro Rodríguez-Lescure ·, 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* 2023;201:151–9. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07002-1>.
- 9 Jhaveri K, Pegram M, Neven P, Curigliano G, Spring L, Gligorov J, et al. Real-world evidence on risk of recurrence in patients with node-negative and node-positive

HR+/HER2- early breast cancer from US electronic health records. European Society for Medical Oncology Congress, Barcelona, Spain: Novartis Pharma AG; 2024.

10-Harbeck N, Rastogi P, Martin M, Tolaney SM, Shao ZM, Fasching PA, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Annals of Oncology* 2021;32:1571–81. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.015>.

11-Ministerio de Sanidad. BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos 2023. <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=buscarMedicamentos> (accessed October 24, 2023)

12- Tutt A.N ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. Supplementary Appendix. *N Engl J Med*. 2021b;384(25):2394–405.

13-REec.REGISTRO ESPAÑOL DE ESTUDIOS CLÍNICOS 2018. <https://reec.aemps.es/reec/public/detail.html> (accessed March 20, 2024).

14-Slamon DJ, Fasching PA, Hurvitz S, Chia S, Crown J, Martín M, et al. Rationale and trial design of NATALEE: a Phase III trial of adjuvant ribociclib + endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR+/HER2- early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2023a;15. <https://doi.org/10.1177/17588359231178125>.

15-Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, McAndrew N, Kukiela-Budny B, Stroyakovskiy D, et al. Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2024;390:1080–91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2305488>.

16.Burris HA, Chan A, Bardia A, Thaddeus Beck J, Sohn J, Neven P, et al. Safety and impact of dose reductions on efficacy in the randomised MONALEESA-2, -3 and -7 trials in hormone receptor- positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Br J Cancer* 2021;125:679–86. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01415-9>.

17-Slamon DJ, Stroyakovskiy D, Yardley DA, Huang C-S, Fasching PA, Crown J, et al. Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer: Primary results from the phase III NATALEE trial. *Journal of Clinical Oncology* 2023b;41:LBA500–LBA500. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA500.

18- Untch M, Yardley DA, Im S-A, Pluard TJ, Hart L, Crown J, et al. Efficacy and safety of ribociclib + nonsteroidal aromatase inhibitor in older patients with

HR+/HER2– early breast cancer in NATALEE. ESMO Congress 2024b.

19- Yardley DA, Untch M, Barrios C, Bardia A, Kalinsky K, Im S-A, et al. Baseline characteristics and efficacy endpoints for patients with node-negative HR+/HER2– early breast cancer in NATALEE. 2024 ASCO Annual Meeting, Chicago, IL, USA: American Society of Clinical Oncology; 2024.

20- 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* 2024;<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.10.015>

21-Fasching PA, Stroyakovskiy D, Yardley DA, Huang C-S, Crown J, Bardia A, et al. Adjuvant Ribociclib Plus Nonsteroidal Aromatase Inhibitor in Patients With HR+/HER2– Early Breast Cancer: 4-Year Outcomes From the NATALEE Trial. ESMO Congress 2024, Barcelona, Spain: 2024.

22- Fasching PA, Slamon D, Nowecki Z, Kukiela-Budny BD, Stroyakovskiy D, Yardley D, et al. VP3- 2023: Health-related quality of life (HRQoL) in the phase III NATALEE study of adjuvant ribociclib (RIB) plus a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) vs NSAI alone in patients (pts) with HR+/HER2– early breast cancer (EBC). *Annals of Oncology* 2023;34:951–3. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.08.007>

23 Barrios C, Harbeck N, Hortobagyi G, O'Shaughnessy J, Huang C-S, Martin M, et al. NATALEE Update: Safety and Treatment Duration of Ribociclib + Nonsteroidal Aromatase Inhibitor in Patients with HR+/HER2– Early Breast Cancer. Mini oral presented at ESMO Breast 2024, Barcelona, Spain: 2024.

24- Cardoso F, Jacot W, Küemmel S, Gupta S, Balaraman R, Lebedeva L, et al. Abstract PD17-12: Primary efficacy and safety results from the AMALEE trial evaluating 600 mg vs 400 mg starting doses of first-line ribociclib in patients with HR+/HER2– advanced breast cancer. *Cancer Res* 2023;83:PD17-12. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS22-PD17-12>.

25-Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017;28:2340–66. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310>.

26- 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. *New England Journal of Medicine* 2017;377:1836–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701830>

- 27-Pedersen RN, Esen BÖ, Mellemkjær L, Christiansen P, Ejlersen B, Lash TL, et al. The Incidence of Breast Cancer Recurrence 10-32 Years After Primary Diagnosis. JNCI: Journal of the National Cancer Institute 2022;114:391–9. <https://doi.org/10.1093/jnci/djab202>.
- 28- Criscitiello C., Spurden D, Rider A, Williams R, Corsaro M, Pike J, et al. 87P Patient-reported and cancer-specific health-related quality of life among patients with early stage HR+/HER2- breast cancer (BC). Annals of Oncology 2020;31:S44–5. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.027>.
- 29-Antoñanzas F, Oliva J, Velasco M, Bastida NZMRLA, López J. Costes directos e indirectos del cáncer en España. Dialnet 2006.
- 30-Arrospide A, Soto-Gordoa M, Acaiturri T, López-Vivanco G, Abecia LC, Mar J. Coste del tratamiento del cáncer de mama por estadio clínico en el País Vasco. Rev Esp Salud Publica 2015;89:93–7. <https://doi.org/10.4321/S1135-57272015000100010>.
- 31-Bermejo de las Heras B, Cortes Ramon y Cajal J, Galve Calvo E, de la Haba Rodriguez J, Garcia Mata J, Moreno Anton F, et al. The economic burden of metastatic breast cancer in Spain. European Journal of Hospital Pharmacy 2020;27:19–24. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2017-001453>.
- 32- Albanell J, Colomer R, Martín M, Martínez D, Arroyo I, Moreno E. PCN78 Costs of Recurrence in Patients with HER2+ Breast Cancer in Spain. Value in Health 2020;23:S435. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.08.215>.
- 33- Darbà J, Marsà A. Hospital Incidence and Medical Costs of Female Breast Cancer in Spain: A Retrospective Multicenter Study. Curr Cancer Ther Rev 2022;18:285–91. <https://doi.org/10.2174/157339471866622051115125>.
- 34- Ibarrondo O, Lizeaga G, Martínez-Llorente JM, Larrañaga I, Soto-Gordoa M, Álvarez-López I. Health care costs of breast, prostate, colorectal and lung cancer care by clinical stage and cost component. Gac Sanit 2022;36:246–52. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.12.035>.
- 35 Rastogi P, O'Shaughnessy J, Martin M 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. Clin Oncol. 2024 Mar 20;42(9):987-993. doi: 10.1200/JCO.23.01994. Epub 2024 Jan
- 36- Tarantino P, Rugo HS, Curigliano G, O`Shaughnessy J, Janni W, Jhaveri K, et al

Characteristics of real-world NATALEE and monarchE-eligible populations: a US electronic health records database analysis. ESMO Congress 2024, Barcelona, Spain: 2024.

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Participación en reuniones de asesoría, ponencias remuneradas y/o viajes/estancias en cursos y congresos: Novartis, Pfizer, Roche, AstraZeneca, Daichii-Sankyo, Gilead, MSD y Lilly.