

Isabel Martínez Moya

Sara Fernández Villoldo

**Inhibidores de ciclinas:
abemaciclib y ribociclib, en el tratamiento de
cáncer de mama metastásico en mujeres
postmenopáusicas**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

REVISIÓN SISTEMÁTICA

Dirigido por la Dra. Jana Repkova y la Dra. Cinta Albacar

Tutorizado por el Dr. Josep Gumà

Grado de Medicina



UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI

Reus

2022

FICHA DE EVALUCIÓN DEL TUTOR

1. HIPÓTESIS
2. OBJETIVOS
3. INTRODUCCIÓN
 - 3.1. Generalidades del cáncer de mama
 - 3.2. Factores de riesgo y biología del cáncer de mama
 - 3.3. Clasificación del cáncer de mama
 - 3.4. Tratamiento del cáncer de mama
 - 3.5. Inhibidores de CDK4/6: abemaciclib y ribociclib
4. MATERIAL Y MÉTODOS
5. ESTUDIOS
 - 4.1. ESTUDIO MONARCH-2
 - 4.2. ESTUDIO MONARCH-3
 - 4.4. ESTUDIO MONALEESA-2
 - 4.3 ESTUDIO MONALEESA-3
6. DISCUSIÓN
7. CONCLUSIÓN
8. BIBLIOGRAFÍA
9. ABREVIATURAS
10. ANEXO

1. HIPÓTESIS

Los inhibidores de ciclinas CDK 4/6 se han empleado en los últimos años en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales +/- HER2- metastásico o localmente avanzado, mediante el control de la proliferación celular anómala.

La hipótesis de esta revisión constituye la siguiente: Los inhibidores de ciclinas CDK4/6 ribociclib y abemaciclib aumentan la supervivencia libre de progresión y disminuyen la resistencia hormonal periférica en su tratamiento adyuvante con letrozol y fulvestrant en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico HER 2-, RH+.

2. OBJETIVOS DEL TRABAJO DE FIN DE GRADO

Los principales objetivos de esta revisión bibliográfica podríamos resumirlos en:

Evaluar la calidad y metodología empleadas en las investigaciones realizadas en una determinada área de conocimiento.

- Describir y evaluar la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de los inhibidores de CDK4/6 asociados a fulvestrant y a letrozol para el tratamiento del cáncer de mama HR+/HER2- metastásico.
- Sintetizar la evidencia científica de los resultados obtenidos en los distintos estudios.
- Aplicarlo en la toma de decisiones de la práctica clínica.
- Revisión de las distintas opciones terapéuticas disponibles para el cáncer de mama.
- Revisión bibliográfica sobre el tratamiento con abemaciclib y ribociclib en mujeres postmenopáusicas y con afectación visceral.
- Revisar los mecanismos de acción de los fármacos abemaciclib y ribociclib y sus principales diferencias.

3.MATERIALES Y METODOLOGÍA

Los estudios elegidos para la elaboración de este trabajo pretenden demostrar la eficacia de los inhibidores CDK4/6, abemaciclib y ribociclib, los cuales tienen menos revisiones que corroboren su eficacia en comparación con el palbociclib en el tratamiento del cáncer de mama metastásico en mujeres postmenopáusicas. Además, el palbociclib y el ribociclib tienen una biología molecular similar por lo que, se ha comparado ribociclib con abemaciclib, ya que difieren más, lo cual se refleja en los resultados de los estudios. Por ello, los estudios PALOMA que estudian la eficacia del palbociclib fueron descartados.

Diseño del estudio:

Para la realización de esta revisión sistemática se han recopilado parte de la literatura publicada en los últimos seis años en la hipótesis planteada: los inhibidores de ciclinas permiten ayudar a aumentar la supervivencia libre de progresión de RH positivos y HER- en pacientes postmenopáusicas en estadios metastásicos en cáncer de mama.

Hay que puntualizar que esta revisión sistemática sigue las directivas PRISMA (Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analysis)¹.

Estrategia de búsqueda y selección de los estudios:

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por dos revisores para evitar sesgos, se realizó una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, continuado de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes encontradas. La selección de estudios se limitó a ensayos clínicos aleatorizados controlados y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados controlados, con o sin metaanálisis, publicados en español y en inglés, limitándose a artículos posteriores de 2015.

De los estudios encontrados, el estudio MONALEESA-7 fue descartado, ya que analizaba la asociación de ribociclib junto a tamoxifeno, el cual se emplea en cáncer de mama metastásico, pero en mujeres premenopáusicas. El estudio MONARCH-1 también fue descartado porque estudiaba cáncer de mama metastásico RH+, HER2- pero en pacientes que habían sido tratadas previamente con quimioterapia o terapia hormonal.

Finalmente, acotamos el estudio a publicaciones que incluyeran mujeres postmenopáusicas con afectación visceral porque el porcentaje del cáncer de mama metastásico es mayor en esta población y se seleccionaron los cuatro siguientes artículos: MONARCH-2, MONARCH-3, MONALEESA-2, MONALEESA-3.

Los libros usados como fuentes primarias han sido el Principios y práctica en Oncología de DeVita, Hellman y Rosenberg, así como el Manual Práctico de Oncología del Dr. Martín Jiménez. Como fuentes secundarias hemos empleado la fuente de datos pubmed, centro de información de medicamentos (CIMA), la web de referencia a artículos Dynamed y a través del acceso a la biblioteca digital Sabidi para consultar el libro Bases Farmacológicas de la Terapéutica de Goodman & Gilman.

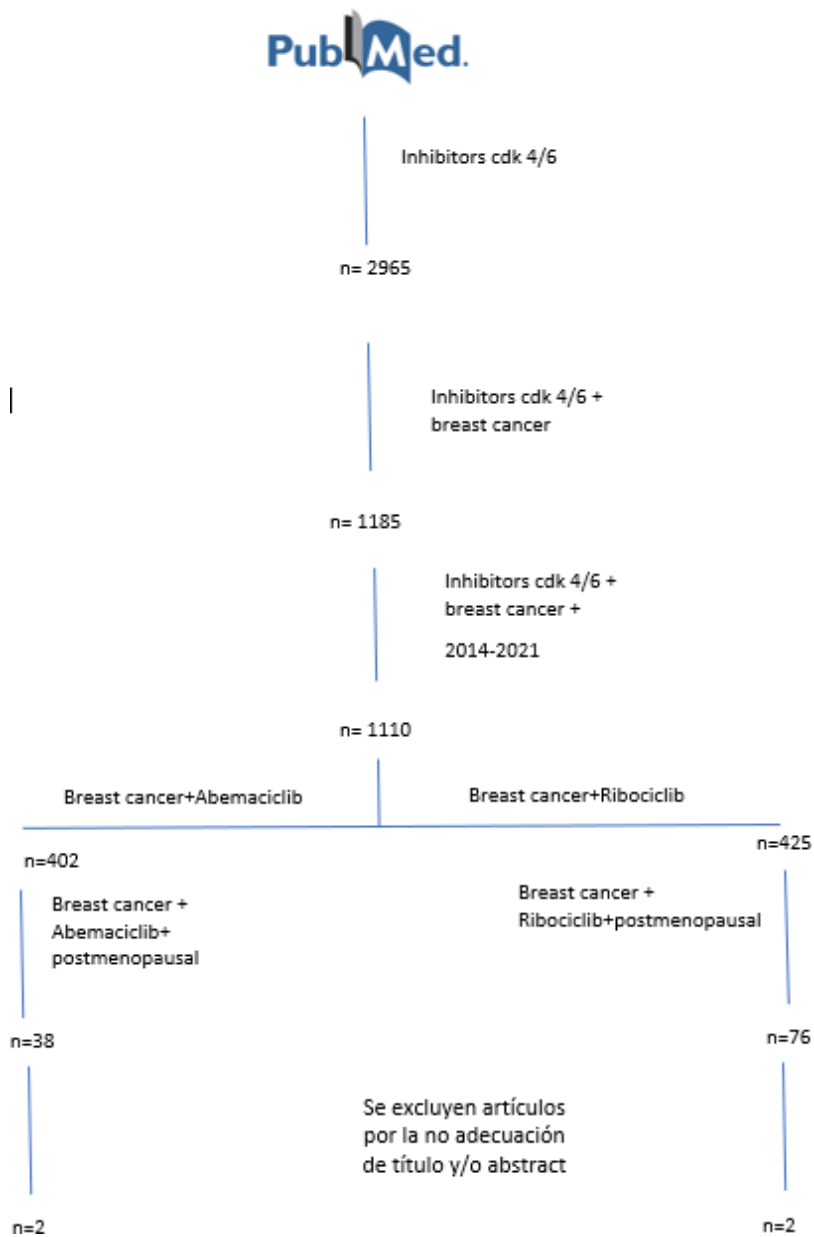
Además, para la identificación de la evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de los inhibidores de ciclinas como fuentes secundarias realizamos una estrategia de búsqueda en la base de datos Medline (Pubmed). Del mismo modo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de poder incluir cualquier referencia adicional considerada relevante.

Por otro lado, asistimos a una conferencia de la compañía farmacéutica Lilly sobre el tratamiento de cáncer metastásico HER2-, RH +, donde diversos especialistas comentaron los últimos avances en este tema, así como la exposición de casos clínicos.

Como fuente terciaria, para la identificación de guías de práctica clínica, se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales usando la guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Oncología (SEOM) y la European Society of Medical Oncology(ESMO) así como la fichas técnicas de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), y del Centro de información de medicamentos (CIMA) de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

Diagrama de flujos de la selección de artículos incluidos en la revisión sistemática.

Fuente: artículos de pubmed en inglés.



4. INTRODUCCIÓN

4.1. Generalidades del Cáncer de mama y Ca. Metastásico:

El cáncer de mama supone, en España, la enfermedad tumoral actualmente más diagnosticada en mujeres (33.375 casos en 2021)². Y es que su incidencia, al igual que la de muchas entidades cancerígenas ha ido aumentando en los últimos años debido a diferentes factores como el empleo de técnicas avanzadas para la detección precoz de la enfermedad, el aumento de la esperanza de vida, y la exposición a factores de riesgo.

Factores de riesgo del Cáncer de mama:

La obesidad ha demostrado ser factor de riesgo en postmenopáusicas y factor protector en mujeres premenopáusicas. Otros factores protectores del cáncer de mama son los hábitos de vida saludable, y los bifosfonatos.

Como factores de riesgo se encuentran la nuliparidad, la ausencia de lactancia materna, la menarquia precoz, y la maternidad más tardía de los 35 años La terapia hormonal combinada de estrógenos y progestágenos (HER-2 positivo). En cuanto a los factores protectores del cáncer de mama encontramos los hábitos de vida saludable, así como los bifosfonatos.

Los no modificables constituyen el sexo femenino (un 99% de los casos), el aumento de edad, la densidad del tejido mamario, el aumento de estatura, la historia familiar, la raza caucásica (siendo más frecuente entre mujeres de raza negra) y diversas alteraciones genéticas.

1.1. Biología del cáncer de mama

En cuanto a la biología del cáncer de mama distinguimos diferentes mutaciones; las mutaciones de la línea germinal que suponen solo el 10% de todos los cánceres de mama, mientras que el resto corresponde a una acumulación de alteraciones somáticas esporádicas. Por otro lado, mutaciones somáticas conductoras, a diferencia de las “pasajeras”, son las que son capaces de generar oncogénesis. La gran heterogeneidad que existe en el fenotipo del cáncer de mama viene dada por la diversidad de mutaciones señaladas por la evidencia. Las variaciones genéticas en los genes el microARN podrían afectar a los genes supresores de tumores y oncogenes implicados en el desarrollo del cáncer de mama³.

1.2. Clasificación:

En cuanto a la clasificación molecular del cáncer de mama, encontramos dos grupos principales: el positivo a los receptores de estrógeno (RE positivo) y el negativo a los receptores de estrógeno (RE negativo). El grupo RE positivo comprende los tumores luminales, que muestran patrones de expresión reminiscentes de las células luminales normales de la mama, incluida una expresión consistente de citoqueratinas de bajo peso molecular, los cuales se pueden subdividir en dos subgrupos: luminal A y luminal B, que constituyen la mayoría de los casos. Los luminales A habitualmente son de grado histológico bajo, con una alta expresión de receptores de estrógeno y de los genes vinculados, y tienen un pronóstico excelente presentando en inmunohistoquímica un H-Score RE >200 y un índice de proliferación bajo con Ki-67.

Por otro lado, los carcinomas luminales B tienen un grado histológico más alto, un perfil de genes luminales, pero con una expresión baja o moderada de genes del grupo de los RE teniendo un

H-Score entre 11 y 199, y un índice de proliferación alto con Ki-67. Su pronóstico es menos favorable comparado con el de los luminales A.

El grupo de carcinomas RE negativo comprende tres subgrupos: HER-2/neu, carcinomas de tipo basal y de tipo mama normal y HER-2/neu. Este último expresa altos niveles de genes localizados en HER-2 y altos niveles de NF-kB presentando un curso clínico agresivo, mal pronóstico y mala respuesta al tratamiento hormonal. Sin embargo, el carcinoma tipo mama normal es un grupo menos entendido ya que, los genes que expresa se encuentran junto a muestras de mama normal y fibroadenomas y tiene un pronóstico más favorable, respondiendo a terapias dirigidas antiHER2, como anticuerpos monoclonales o lapatinib, empleados como adyuvantes a la quimioterapia. Los de tipo basal poseen células neoplásicas que expresan genes relacionados con las células basales/mioepiteliales de la mama normal, incluidas las citoqueratinas de alto peso molecular y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Las pacientes con mutación BRCA1 suelen desarrollar este subtipo de cáncer. Es el subtipo de peor pronóstico y se suele usar quimioterapias similares a las empleadas en el cáncer de pulmón, como el cisplatino⁴.

En cuanto a la clasificación teniendo en cuenta la anatomía patológica encontramos, por un lado, el carcinoma in situ, caracterizado por la ausencia de invasión de las células del estroma circundante y su confinamiento en los límites ductales y alveolares. A su vez, podemos clasificarlo en carcinoma lobal in situ, el cual se origina a partir de los lóbulos del conducto terminal con una relación núcleo-citoplasma normal; y en carcinoma ductal in situ, caracterizado por una proliferación del epitelio de los conductos menores dando lugar crecimiento cribiforme obliteración de la luz, y necrosis.

Por otro lado, se encuentra el carcinoma de mama invasivo. Alrededor del 80% se describen como carcinoma ductal invasivo de tipo no especial (NST), con un peor pronóstico que los de tipo especial. Presenta metástasis de los ganglios linfáticos axilares frecuentemente. Dentro de los carcinomas invasivos encontramos además la enfermedad de Paget. Otro subtipo es el medular, es poco frecuente, y se relaciona con el cáncer de mama hereditario BRCA1. Por otro lado, también está el carcinoma lobular invasivo, representa 10% de los cánceres de mama. En menor medida dentro de los carcinomas invasivos también encontramos el mucinoso, el papilar y el tubular⁵.

1.3. Tratamiento del cáncer de mama:

La intención curativa o paliativa del tratamiento oncológico radica en el estadio de esta, empleándose generalmente un tratamiento curativo en estadios iniciales o localmente avanzados y uno paliativo en estadios locales no resecables o estadio IV.

Entre las diversas opciones terapéuticas, en estadios iniciales encontramos la mastectomía radical modificada que consiste en la remoción de la mama y la fascia del músculo pectoral mayor subyacente, pero no del músculo, y evaluación de ganglios linfáticos axilares seleccionados. Por otro lado, la terapia de conservación de la mama consiste en la extirpación de tumoral con margen quirúrgico negativo que ha ganado cada vez más aceptación como opción de tratamiento para los cánceres de mama en estadios avanzados⁶.

El cáncer de mama metastásico se define como el tumor diseminado más allá del seno, pared torácica y ganglios linfáticos ipsilaterales. Los sitios más comunes donde metastatiza son hueso, pulmón, mama, hígado, ganglios linfáticos, pared torácica y cerebro. Sin embargo, se han documentado casos de diseminación en todos los órganos del cuerpo como, por ejemplo, los tumores con RH +, que son más propensos a diseminarse al hueso.

La mayoría de los casos con enfermedad metastásica ya habían sido diagnosticados en estadios más tempranos y habían recibido tratamiento con plan curativo, presentando más adelante recurrencias y siendo diagnosticados solo en estadios metastásicos de forma inicial un 10% de los casos. Por otro lado, los síntomas de los estadios avanzados varían según la localización y la extensión del tumor, incluyendo molestias óseas, fatiga, linfadenopatías, alteraciones dermatológicas y disnea.

La finalidad terapéutica incluye prolongar la vida, controlar la carga tumoral y un mejor control de los síntomas y el mantenimiento de calidad de la vida, siendo la tasa de supervivencia de enfermedad cancerígena metastásica de mama a los 5 años del 30%. El objetivo es eliminar las metástasis microscópicas ocultas que a menudo son responsables de recurrencias tardías. Se han observado beneficios en pacientes con cáncer de mama en etapa inicial y para la mayoría con enfermedad localmente avanzada, siendo el beneficio clínico más pronunciado en premenopáusicas y en aquellas con afectación linfática.

Entre las opciones terapéuticas para el cáncer de mama metastásico encontramos en primer lugar, la terapia endocrina, la cual se considera un tratamiento más favorable en la mayoría de las pacientes con RH+ y HER2- comparado con la quimioterapia, exceptuando aquellas con crisis visceral, donde la quimioterapia se debería contemplar como primera opción. En segundo lugar, tendríamos la quimioterapia, empleada en pacientes hormono-refractarios o no sensibles a las hormonas. En el caso de las pacientes HER-2 + el tratamiento de elección es con quimioterapia con trastuzumab u otras terapias biológicas. En caso de metástasis óseas se deben administrar bifosfonatos por tiempo indefinido⁷.

Terapia endocrina:

Al diagnosticar la enfermedad metastásica de mama HR +/HER2-, se ha de plantear una estrategia terapéutica, tanto de primera línea, como de línea sucesivas, empezando por los tratamientos menos tóxicos, pero más efectivos. En la decisión de emplear terapia endocrina en estadio IV o quimioterapia, se ha de tener en cuenta las características clínicas de las pacientes.

Los pacientes asintomáticos, con una M1 “de novo”, que no han sido tratados previamente con TE o que presentan un intervalo libre de enfermedad prolongado tras completar adyuvancia, y aquellos que presentan enfermedad ósea o de partes blandas, son pacientes que presentarán una sensibilidad alta a la terapia endocrina. Por otro lado, las que se encuentren asintomáticas o paucisintomáticas con enfermedad ósea o de partes blandas y con un ILE entre 1 y 3 años de completar adyuvancia también serán sensibles a este tipo de tratamiento. Otro tipo de perfil de paciente son aquellas con enfermedad visceral; bien con sensibilidad moderada a la TE que puedan ser asintomáticas y que progresan a menos de un año de completar adyuvancia o estando está en curso; o bien las que presentan una sensibilidad baja a la TE, sintomáticas, donde el cáncer progresa con terapia adyuvante y tienen una baja expresión RE/RPg o un Ki67 alto. Este último tipo corresponde a la crisis visceral cuyas generalidades explicaremos a continuación.

La crisis visceral conlleva tal disfunción orgánica cuya gravedad compromete la vida de la paciente y requiere de una respuesta rápida para el control de signos y síntomas. No se refiere a la mera presencia de metástasis viscerales, sino a la afectación de órganos y la existencia de la necesidad de una terapia de eficacia más rápida. Por ello, es el único caso en el que clásicamente se emplea quimioterapia de primera línea.

Generalmente se emplea terapia hormonal asociada o no a inhibidores de cdk 4/6, los cuales revierten la resistencia endocrina. Las ventajas que presenta la hormonoterapia respecto a otros tipos de tratamiento son la menor tasa de toxicidad, el mayor tiempo hasta la progresión con inhibidores de aromataasa o fulvestrant (14-16 meses) en primera línea que con quimioterapia (7-14 meses) y la posología vía oral.

Por tanto, la terapia endocrina se emplea mayoritariamente en pacientes con enfermedad más indolente, mientras que, en los pacientes con enfermedad más agresiva y sintomática, se tiende a emplear mayoritariamente quimioterapia, y es que, ante un HR+/HER2-, se deben agotar las líneas de terapia endocrina, aplicándose la quimioterapia cuando exista una mala respuesta a estos⁸.

Resistencias endocrinas

En el empleo de agentes hormonales en monoterapia para el tratamiento de cáncer de mama metastásico RE+/HER2- existe un porcentaje de pacientes que presentan resistencias primaria o secundaria al tratamiento. Es clave, por tanto, la identificación de marcadores de respuesta o resistencia y así determinar qué pacientes se benefician del tratamiento.

La resistencia endocrina primaria se define como cualquier recidiva durante la terapia con IA adyuvante dentro de los 2 primeros años o progresión dentro de los 6 meses posteriores al inicio de la terapia con IA en el contexto metastásico.

Por otro lado, la resistencia hormonal secundaria se refiere a un tiempo de recaída tardío, después de al menos 6 meses de buena respuesta o enfermedad estable a la hormonoterapia, o al aparecer recurrencia durante el tratamiento adyuvante endocrino tras 2 años desde su inicio.

La resistencia endocrina puede estar causada por pérdida de receptores hormonales, alteraciones gen RH(ESR1) o regulación positiva de las vías alternativas HER2, PI3K o mTor y puede vencerse mediante terapias dirigidas contra mecanismo desregulados, receptores del factor de crecimiento, vía PI3K / Akt / mTOR y regulación del ciclo celular.

El descubrimiento de los inhibidores de ciclinas cambió por completo las opciones terapéuticas para los pacientes con cáncer de mama metastásico RH positivo y HER-2 negativo. Los agentes aprobados actualmente son abemaciclib, ribociclib y palbociclib, aprobados para uso junto con el tratamiento hormonal en los estudios de fase III monitorizada PALOMA, MONALEESA y MONARCH. Todos ellos han demostrado que aumentan la supervivencia libre de progresión de enfermedad combinada junto con terapia antiestrogénica comparado con solo monoterapia, existiendo diferencias únicas en su farmacología, dianas de quinasas, penetración del sistema nervioso central (SNC) y actividad clínica como agentes únicos⁶.

2. INHIBIDORES CDK 4/6

Las CDK constituyen un conjunto de proteínas cinasas serina/treonina que participan en la modulación de la señalización intracelular. Por ello, sus inhibidores son una herramienta terapéutica atractiva, que permiten evitar la progresión del ciclo celular, concretamente desde G0/G1, a la fase S.

El funcionamiento a nivel molecular de los inhibidores de CDK4/6 se explica por el impedimento por parte de estos de inducir la fosforilación e inactivación de Rb, una proteína supresora de tumores, permitiendo el paso a la fase s del ciclo celular. Y es que cuando las ciclinas activan las CDK4/6, estas a su vez fosforilan Rb, lo cual permite la acumulación de E2F y activación, favoreciendo la transcripción. Estos fármacos se denominan con el sufijo -ciclib. Durante un proceso cancerígeno puede haber una hiperfosforilación de Rb, que daría lugar a una gran proliferación celular.

Los CDK 4/6 inhibidores, ribociclib, palbociclib, abemaciclib se emplean junto con inhibidores de la aromatasa, como tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico, demostrando aumentar el PFS en mujeres postmenopáusicas ER +, en comparación con la

monoterapia con inhibidores de la aromatasa, por lo que han sido aprobados por la FDA para esta indicación. Por otro lado, el ribociclib aumenta el OS en el en mujeres premenopáusicas⁹.

El primer tratamiento inhibidor de CDK aprobado por la FDA para el tratamiento de cáncer de mama metastásico ER positivo y HER2 negativo es el palbociclib, el cual ha demostrado mejorar el PFS asociado al letrozol en mujeres postmenopáusicas HER2+, ER +, que anteriormente no habían recibido tratamiento para su enfermedad avanzada, aunque también se ha relacionado con más riesgo de neutropenia.

A pesar de que existen similitudes en cuanto a eficacia y efectos adversos entre los distintos inhibidores de ciclinas, se han encontrado diferencias en su selectividad, ya que los tres agentes inhiben la actividad de CDK 4 y CDK6 quinasas, sin embargo, el abemaciclib también inhibe a otras quinasas. Los inhibidores de CDK 4/6 todavía no han sido comparados directamente en ningún ensayo clínico¹⁰.

Por otro lado, los inhibidores de la aromatasa, letrozol, exemestano y anastrozole, no han demostrado diferencias en cuanto a la eficacia clínica en cuanto a la supresión estrogénica se refiere. El letrozol es un fármaco aprobado como hormonoterapia complementaria para tratar a mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en estadios incipientes y también en estadios avanzados. Permite que se inhiba el 99% de la aromatización del estrógeno, reduciendo así la aromatización local del tumor. Además, disminuye los marcadores tumorales de proliferación en tumores estrógeno-dependientes que expresan HER1 y HER2 siendo su dosis habitual de 2.5 mg vía oral una vez al día. Presenta buena tolerancia y sus efectos adversos más frecuentes son sofocos, náuseas y adelgazamiento del cabello.

Por otro lado, el fulvestrant, es un fármaco antagonista del receptor estrogénico empleado en monoterapia, asociado a ribociclib o a anastrozol. Los inhibidores de la aromatasa en monoterapia también se han empleado en mujeres que no habían utilizado para su terapia adyuvante, presentando la ventaja de emplear la vía oral mientras que el fulvestrant, que resulta tener mejor actividad, se emplea intramuscularmente. Se une al ER con una mayor afinidad que el tamoxifeno, reduciendo así el número de moléculas de ER de las células tumorales. Es el único SERD aprobado por la FDA, ya sea como agente único o en combinación con el palbociclib para mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico HR+, que han progresado en la terapia antiestrógeno de primera línea y que ha demostrado en su combinación prolongar la supervivencia libre de enfermedad. Se administra vía intramuscular con una dosis inicial cada quince días en el primer mes, seguida de inyecciones una vez al mes posteriormente. Generalmente se toleran bien los efectos secundarios más frecuentes son náuseas, astenia, dolor, sofocos, artralgias y dolor de cabeza¹¹.

2.1. Abemaciclib

Abemaciclib, Verzenio de nombre comercial, es un inhibidor biodisponible por vía oral de molécula pequeña de CDK4 y CDK6. Se administra solo en pacientes que se han sometido a terapia endocrina y quimioterapia después de la metástasis del cáncer, o en combinación con

fulvestrant. En mujeres pre o perimenopáusicas la hormonoterapia se debe combinar con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH). En el año 2017 se aprobó abemaciclib en combinación con fulvestrant para mujeres con HR+/HER2-ABC/MBC con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina según el ensayo MONARCH 2. Cada comprimido recubierto de 150 mg de abemaciclib contiene 42 mg de lactosa monohidrato.

En referencia al mecanismo de acción, abemaciclib induce la detención de G1 y anula el crecimiento celular al prevenir la fosforilación de CDK 4 y 6 de la proteína supresora de tumores de retinoblastoma. A diferencia de otros inhibidores de CDK como palbociclib y ribociclib, abemaciclib tiene una mayor selectividad por CDK4 en comparación con CDK6. Al igual que ocurre con Ribociclib se deben evitar su uso concomitante con los inhibidores CYP3A4 y en caso de que no sea posible se reducirá la dosis de abemaciclib¹².

La posología de Verzenios, si se da en combinación con hormonoterapia la dosis es de 150 mg al día vía oral y su duración debe ser mientras el paciente obtenga un beneficio clínico del tratamiento o hasta que presente una toxicidad inaceptable.

Las reacciones adversas más frecuentes de Abemaciclib son diarrea, infecciones, neutropenia, anemia, fatiga, náuseas, vómitos y disminución del apetito, prurito y erupciones. Entre otros efectos adversos menos frecuentes encontramos neutropenia febril, mareos, disgeusia, aumento del lagrimeo, tromboembolismos venosos, neumonitis y alopecia. En cuanto a las alteraciones de las pruebas complementarias es frecuente encontrar elevadas la alanina aminotransferasa y la aspartato aminotransferasa. Hay que tener especial precaución en aquellas pacientes que presenten una neutropenia grave, infecciones respiratorias, elevación de las aminotransferasas, neumonitis o diarrea por si es necesario hacer un ajuste de dosis.

Previo al inicio del tratamiento hay que solicitar un hemograma completo, así como los niveles de aminotransferasas cada dos semanas durante los dos primeros meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y según se encuentre la paciente. Antes de iniciarlo también se recomienda un recuento absoluto de neutrófilos, plaquetas, y hemoglobina¹³.

2.2. Ribociclib

Ribociclib, cuyo nombre comercial es Kisqali, es un inhibidor selectivo y reversible de las quinasas dependientes de ciclina (CDK) 4 y 6 el cual presenta una adecuada biodisponibilidad oral y rápida absorción. Está indicado para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor hormonal (HR) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, en combinación con un inhibidor de la aromatasas 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).

La eficacia del ribociclib se basa en las evidencias obtenidas en el programa MONALEESA consistente en tres estudios fase III (MONALEESA-2) en primera línea de pacientes postmenopáusicas en combinación con IA (MONALEESA-7) en primera línea de pacientes premenopáusicas en combinación con tamoxifeno y goserelina o IA y goserelina, y

(MONALEESA-3) en primera y segunda línea de pacientes postmenopáusicas en combinación con fulvestrant.

Está compuesto de succinato de ribociclib, lo que equivale a 200 mg de ribociclib. Cada uno de los comprimidos está recubierto con película que contiene 0,344 mg de lecitina de soja. Por este motivo está contraindicado su uso en aquellos pacientes que presenten hipersensibilidad al principio activo, cacahuetes, soja o a alguno de los excipientes¹⁵.

En referencia a su mecanismo de acción, ribociclib inhibe de CDK4/6, reduciendo la proliferación celular mediante el bloqueo de la progresión de la célula de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. Tiene una absorción rápida, Los principales sistemas encargados del aclaramiento metabólico de ribociclib son el CYP3A4, y en menor medida FMO3. Por este motivo, debe evitarse el uso concomitante de fármacos inductores o inhibidores potentes de CYP3A4.

La dosis recomendada de ribociclib es de 600 mg de ribociclib (tres comprimidos recubiertos con película de 200 mg) una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento, completando el ciclo de 28 días. El tratamiento debe continuarse mientras la paciente obtenga beneficio clínico o hasta que se presente una toxicidad inaceptable. Además, se debe utilizar junto con 2,5 mg de letrozol o bien otro inhibidor de la aromatasas o con 500 mg de fulvestrant durante todo el ciclo de 28 días.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron infecciones, neutropenia, leucopenia, cefalea, tos, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, estreñimiento, alopecia y erupción, e infecciones, neutropenia, leucopenia, anemia, elevación de las transaminasas, linfopenia, hipofosfatemia y vómitos. Estas toxicidades son reversibles y ocurrieron predominantemente dentro de las primeras 2 semanas de inicio del tratamiento. Hay que tener especial precaución en aquellas pacientes que presenten enfermedad visceral crítica, neutropenia grave, neumonitis o que se vea prolongado el QT, en estos casos la dosis administrada puede modificarse. Asimismo, también se deberá modificar la dosis de ribociclib si se administra de forma concomitante a inhibidores potentes de CYP3A4 y evitar el uso de fármacos que alarguen el QT.

Debido a las alteraciones que ribociclib provoca es necesario que la paciente siga una serie de controles analíticos. Cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos y previo al inicio de 4 ciclos más se realizará un hemograma y pruebas de función y posteriormente si clínicamente se requiere. De forma complementaria también se solicitarán los electrolitos (potasio, calcio, fósforo y magnesio) antes de los 6 primeros ciclos. Además, debido a las alteraciones del QT se solicitará un electrocardiograma previo a la administración del tratamiento en el día 14 y en el 28 y en caso de que se detecte prolongación del QT se hará un control más frecuente¹⁵.

2.3. Comparativa Farmacológica

Pese a que ambos fármacos tienen la misma indicación terapéutica cabría destacar las principales diferencias significativas entre ambos. Por un lado, y como ya se ha comentado, estructuralmente, palbociclib y ribociclib difieren del abemaciclib, como se muestra en las figuras 1 y 2. Palbociclib muestra una mayor selectividad por CDK4 in vitro. Otra diferencia significativa es que palbociclib y ribociclib se administran el día 1 y 21 debido a la mielosupresión

mientras que abemaciclib se administra dos veces al día en régimen continuo. Otros estudios han demostrado que abemaciclib puede cruzar la barrera hematoencefálica, con niveles activos alcanzados de manera más eficiente y en dosis más bajas que con palbociclib¹⁴.

Además, abemaciclib es el único agente de los tres que disminuyó los niveles de Rb fosforilada en células BC. Se ha demostrado que estas disminuciones correspondientes en la progresión del ciclo celular se mantenían más allá de la eliminación del fármaco, y las líneas celulares HR+ demostraron una mayor reducción en la síntesis de ADN tras la exposición prolongada a abemaciclib en comparación con las líneas HR-. Si bien se ha descubierto que la inhibición del ciclo celular depende de Rb tanto en abemaciclib como en palbociclib, también se observó que abemaciclib induce la muerte celular en células deficientes en Rb.

En general los efectos secundarios de los inhibidores de CDK4/6 son similares, con algunas diferencias. Abemaciclib se caracteriza por una mayor tasa de fatiga y diarrea en comparación con palbociclib y ribociclib, seguramente debido a una mayor selectividad por CDK4. Por el mismo motivo, como tiene menos actividad inhibitoria de CDK6, no suele producir neutropenia, más característica de palbociclib y ribociclib; y en cambio, efectos como la prolongación del QT o la toxicidad hepatobiliar y la toxicidad cutánea grave son más característicos del ribociclib. Otra de las diferencias entre el abemaciclib y el ribociclib es su posología, ya que, en el caso del segundo, la dosis recomendada es de 600 mg de ribociclib vía oral 3 comprimidos al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento, lo que completa el ciclo de 28 días, mientras en el caso del abemaciclib se da 150 mg con hormonoterapia vía oral mientras que sea beneficioso y tolerable para la paciente.

Ambos tratamientos se combinan con inhibidores de la aromatasa o fulvestrant como hormonoterapia inicial o en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa en cáncer de mama localmente avanzado.

5. ESTUDIOS

5.1 MONARCH 2

MONARCH 2 es un estudio fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo más fulvestrant con o sin abemaciclib en mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico HR+, HER2-. En estas pacientes, la enfermedad había progresado mientras se les administraba terapia hormonal en neoadyuvancia o adyuvancia en un tiempo menor o igual a 12 meses después de terapia hormonal adyuvante o mientras recibían terapia hormonal para el cáncer de mama avanzado.

Fueron incluidas 713 pacientes aleatorizadas 2:1 para recibir fulvestrant con abemaciclib o placebo (669 con intención de tratar). Se estratificaron según tipo de enfermedad (tipo de metástasis) y la sensibilidad al tratamiento hormonal (resistencia primaria o secundaria).

A todas se les realizó una inyección IM de 500 mg de fulvestrant el primer día de cada ciclo (cada 28 días), y una dosis adicional el día 15 del primer ciclo. En el protocolo inicial la dosis de abemaciclib era de 200 mg cada 12 horas de forma continuada, sin embargo, tras una revisión de los datos de seguridad el protocolo se modificó para reducir la dosis inicial a 150 mg en las pacientes nuevas y todas las pacientes que recibieron 200 mg se sometieron a una reducción de la dosis obligatoria a 150 mg. También se amplió el tamaño de la muestra para asegurar el poder estadístico.

Para evaluar la tasa de respuesta del tumor se realizó una tomografía computarizada o bien una resonancia magnética en los primeros 28 días tras la asignación del tratamiento y posteriormente cada 8 semanas el primer año, y cada 12 semanas posteriormente y cada 2 semanas si hay progresión clínica. Además, a las pacientes se le sometió a una gammagrafía ósea al comienzo y cada 6 ciclos posteriormente; así como análisis sanguíneos cada día 1 y 15 del primer ciclo y posteriormente el primer día de cada ciclo.

Los principales criterios de inclusión fueron pacientes en cualquier estatus menopáusico (postmenopáusicas o peri/premenopáusicas a las cuales se les administraba un agonista de LHRH) con un diagnóstico de cáncer de mama y con un ECOG ≤ 1 , que presenten enfermedad metastásica o localmente avanzada inoperable que habían progresado a la terapia endocrina previa, durante la terapia (neo)adyuvante o los 12 meses posteriores tras finalizar de la terapia adyuvante. Se permitió el uso de terapia endocrina en primera línea tanto con fármacos antiestrógenos como con inhibidores de la aromatasas.

Fueron excluidas las pacientes con crisis visceral, linfangitis carcinomatosa y las que presentaban metástasis a nivel del SNC. No estuvo permitido el tratamiento previo con quimioterapia excepto en fase adyuvante/neoadyuvante, y tampoco la administración 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 tampoco fueron admitidas en el estudio, a excepción de las que estaban en remisión completa durante mínimo 3 años sin tratamiento.

La variable principal del estudio fue la PFS evaluada por el investigador según RECIST 1.1; las principales variables secundarias de eficacia incluían tasa de respuesta objetiva (ORR), tasa de

beneficio clínico (CBR) y supervivencia global (OS) y la calidad de vida. Al igual que ocurre en el MONARCH-3. Otras variables evaluadas fueron la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de la respuesta y los acontecimientos adversos (AA)¹⁶.

RESULTADOS

La mediana fue 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). Datos posteriores, de junio 2019, muestran una mediana de 16,9 y 9,3 meses de SLP para abemaciclib y placebo, respectivamente; como muestra la gráfica 1 del anexo.

En el momento del corte, la mediana de supervivencia global no se había alcanzado en ninguno de los dos grupos, siendo la HR de 0,85 con un IC95% de 0,60 a 1,22. Posteriormente los datos se actualizaron, y la HR había disminuido a 0,757 con un IC de 0,606 a 0,945 y unas medianas de SG de 46,7 meses para el grupo de abemaciclib y 37,3 meses para el grupo con placebo. La mediana de la duración de la respuesta fue de 22,8 meses en el grupo de abemaciclib respecto a los 13,9 meses en el grupo de placebo.

En pacientes con enfermedad medible, el grupo de fulvestrant más abemaciclib logró una tasa de respuesta del 48.1% respecto al 21.3% del grupo de placebo con fulvestrant.

En general, como refleja la tabla 1, el estudio MONARCH-2 demuestra una mejoría en la SG, con una diferencia de 9.4 meses a favor del grupo de fulvestrant más abemaciclib, logrando una SG de 46.7 meses frente a los 37.3 meses para pacientes que recibieron placebo más fulvestrant con un HR de 757 con un IC al 95% de 0.606 a 0.945.

En relación al tiempo hasta la segunda progresión, la Hazard Ratio obtenida fue de 0,778 (IC95%: 0,606 a 1,000), con 2 meses de diferencia más en abemaciclib. En la actualización de los datos, la HR descendió a 0,675 (IC95%: 0,558 a 0,816), siendo las medianas para el grupo de abemaciclib y de placebo de 23,1 y 20,6 meses, respectivamente. En referencia a la TRO, los pacientes con abemaciclib alcanzaron el 35,2% de respuesta frente al 16,1 % obtenido con placebo. Una descripción más desglosada de la tasa de respuesta global por subgrupos se puede observar en la tabla 2.

En relación a la supervivencia libre de progresión (SLP), abemaciclib con fulvestrant demostró una mejoría en todos los subgrupos de pacientes analizados como queda representado en los gráficos 2 y 3 del anexo^{16,17}.

Además, la combinación de abemaciclib con fulvestrant demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG. Este beneficio fue consistente en todos los subgrupos incluso en los casos con peor pronóstico como aquellas con metástasis viscerales y las que tenían con resistencia primaria a la terapia hormonal. En la gráfica 4 se muestra la supervivencia global según la localización de la metástasis y cómo se puede observar la tasa de supervivencia global fue superior en las pacientes que tomaban fulvestrant con abemaciclib, independientemente de si se trataba de una metástasis visceral, ósea u de otro tipo. Del mismo modo, como se refleja en la gráfica 5, con las resistencias primarias y secundarias la supervivencia global también fue superiores en el grupo de abemaciclib con fulvestrant.

En la gráfica 6 también se puede observar el cambio del tamaño tumoral que hubo a lo largo del estudio. Tras de 12 ciclos la media del cambio en el tamaño del tumor para grupo de abemaciclib fue de -62,5 % y del -32,8% para las pacientes con placebo.

Por último, en cuanto a resultados obtenidos, la tasa de beneficio clínico (CBR) fue de 72,2 % (IC del 95 %, 68,0 % a 76,4 %) en el grupo de abemaciclib y 56,1 % (IC del 95 %, 49,5 % a 62,6 %) en el grupo de placebo. La respuesta de progresión de la enfermedad (PD) fue menor en las pacientes con abemaciclib frente al grupo al que se le administraba placebo, más concretamente un 9,0 % frente a 20,2 %. En relación a la supervivencia global (OS) en el momento del corte de datos, los resultados aún no estaban maduros comunicándose 85 muertes (19,1%) con abemaciclib y 48 (21,5%) en el grupo con placebo¹⁶.

Seguridad del estudio, toxicidad:

En relación a los efectos adversos, las reacciones adversas graves de grado 3-4 fueron más frecuentes en el grupo de abemaciclib que en el de placebo, con un porcentaje de 62,6% respecto a 23,8%. Las reacciones adversas más frecuentes fueron la diarrea (86,4%) y la neutropenia (46%). Se comunicó diarrea grado 3 en el 13 % de las pacientes del grupo de abemaciclib y en menos del 1 % en las del grupo placebo. En ninguno de los dos grupos se comunicaron casos de diarrea grado 4 y más habitualmente la diarrea ocurría durante el primer ciclo de tratamiento. En las pacientes que tomaron el 4,8% tuvieron efectos tromboembólicos frente al 0,9 % de los que tomaron placebo.

En cuanto a las alteraciones analíticas, la mayoría de los casos reportados fue debido a un aumento del nivel de creatinina sérica, leucopenia, neutropenia y anemia. Alrededor de un 25% de los pacientes del grupo de abemaciclib experimentaron elevación de los niveles de creatinina respecto al grupo placebo. Por otro lado, la neutropenia de grado 3/4 fue de 27 % en el grupo de abemaciclib y en el grupo placebo de un 2%. En la tabla 2 se puede observar de forma más detallada todos los efectos adversos comunicados más frecuentes, así como su gravedad.

La tasa de abandono por reacciones adversas fue del 6,8% en el grupo con abemaciclib respecto al 1,8 de las que tomaban placebo. La mortalidad también fue superior en el grupo de abemaciclib respecto a placebo, más concretamente 7 muertes frente a 2^{16,17}.

5.2 MONARCH-3

El estudio Monarch-3 es un ensayo en fase III aleatorizado y doble ciego en el que se evaluó la eficacia de abemaciclib en combinación con inhibidores de la aromatasa se asignó de modo aleatorio a 493 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama HR+ y HER- HER2 que presentaban recurrencia locoregional o cáncer de mama metastásico, cuya enfermedad avanzada no había sido previamente tratada. Las participantes fueron aleatorizadas para recibir 150 mg de abemaciclib por vía oral dos veces al día más un inhibidor de la aromatasa no esteroideo (2,5 mg de letrozol o 1 mg de anastrozol por vía oral al día) (n = 328) frente a recibir un inhibidor de la aromatasa no esteroideo más placebo (n = 165) hasta progresión de la enfermedad, muerte presentar una toxicidad inaceptable.

Al igual que el anterior estudio, se **incluyeron** 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 por tanto las mujeres que habían recibido quimioterapia o tratamiento hormonal previamente en enfermedad metastásica o locoregional recurrente.

También, al igual que en el MONARCH-2, fueron **excluidas** las pacientes con crisis visceral, linfangitis carcinomatosa, metástasis a nivel del sistema nervioso central o cáncer de mama de tipo inflamatorio. No se permitió el uso previo de everolimus o de inhibidores CDK4/6. Sí estuvo permitido el tratamiento hormonal (neo) adyuvante si el intervalo libre de enfermedad era superior a 12 meses¹⁸.

El MONARCH-3 persigue el mismo **objetivo principal** que el MONARCH-2, evaluar la supervivencia libre de progresión (SLP), que se define 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, de enfermedad hasta objetivar la progresión de la enfermedad o se produjera la muerte. Otros criterios evaluados fueron: el porcentaje de pacientes (ORR) con respuesta completa [RC] o respuesta parcial (PR), la tasa de control de la enfermedad (porcentaje de pacientes con RC, PR, o enfermedad estable [SD]), la tasa de beneficio clínico (el porcentaje de pacientes con RC, PR o SD \geq 6 meses), la duración de la respuesta (tiempo desde un RC o PR confirmada hasta progresión de la enfermedad o muerte), supervivencia global (tiempo de asignación aleatoria hasta la muerte) y la seguridad.

Otras variables evaluadas fueron la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de la respuesta y los acontecimientos adversos (AA). Por otro lado, para evaluar la calidad de vida se utilizaron escalas específicas. Para evaluar esta tasa de respuesta del tumor de las pacientes se sometían a tomografías computarizadas y resonancias magnéticas cada dos ciclos de los ciclos 2 al 18 y a partir de entonces cada 3 ciclos y dentro de los 14 días de la progresión clínica. Además, a todas las pacientes se les realizó una gammagrafía ósea cada 6 ciclos, así como análisis sanguíneos 3 días antes de comenzar cada ciclo¹⁸.

RESULTADOS

Siguiendo estos criterios se seleccionaron 493 pacientes, mediante una aleatorización 2:1. La mediana de edad de las pacientes fue de 63 años, existiendo un rango intercuartílico 32 a 88, el 58% eran de raza caucásica y el 60% presentaban un ECOG 0.

Aproximadamente el 80% de las pacientes presentaron con enfermedad medible al inicio del estudio y 196 (39,8%) pacientes tenían cáncer de mama metastásico de novo. Un total de 230 (46,7%) pacientes había recibido terapia endocrina neoadyuvante o adyuvante previa, y 191 (38,7%) habían recibido tratamiento previo neoadyuvante o quimioterapia adyuvante.

Se administró tratamiento hormonal adyuvante al 43% de las pacientes y neoadyuvante al 9%, y se empleó inhibidores de la aromatasa en el 27,4% casos. En referencia a la extensión de la enfermedad, el 53% presentaba enfermedad visceral y el 22% enfermedad ósea exclusivamente, del total de participantes 60% habían sido diagnosticadas en estadios precoces de la enfermedad.

Un total de 125 (38,1 %) pacientes en el grupo de abemaciclib y 35 (21,2 %) pacientes en el grupo placebo continuaron en tratamiento. La mediana del número de ciclos recibidos fue de 19 en el abemaciclib y 15 en el grupo placebo. El 79.1% de las pacientes recibieron letrozol.

La interrupción del fármaco del estudio fue en un 50 % del grupo de abemaciclib y del 59 % en el grupo de placebo. De estas, el 55,5 % de las interrupciones en el grupo de abemaciclib y el 87,8 % en el grupo de placebo se debieron a la progresión de la enfermedad. Mientras que, el 39 % de las interrupciones en el grupo de abemaciclib y el 4,1 % en el grupo de placebo se debieron a aparición de eventos adversos. La mediana de seguimiento fue de 17.8 meses.

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.

En referencia a los efectos adversos de grado 3-4 los más frecuentes si comparamos abemaciclib con placebo y teniendo en cuenta que no se informaron valores de p, son: neutropenia en un 21.1% frente al 1.2%, seguido de diarrea en un 9.5% frente a 1.2% y leucopenia en un 7.6% frente a un 0.6%. Los efectos adversos graves fueron del 27.5% con abemaciclib mientras que con placebo fue del 14.9%.

En cuanto a los resultados de eficacia que comparan abemaciclib con placebo se concluyó que la mediana de supervivencia libre de enfermedad no alcanzada fue de 0 mediana de supervivencia libre de progresión no alcanzada frente a 14,7 meses (cociente de riesgos instantáneos 0,54, IC del 95 % 0,41-0,72) o respuesta objetiva en 48,2% vs 34,5%.

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.

El tiempo medio de respuesta inicial fue similar entre grupos (3,58 meses en el grupo de abemaciclib y 3,65 meses en el grupo de placebo). Para los pacientes que respondieron a abemaciclib, la respuesta típicamente ocurrió dentro de los primeros 8 meses de tratamiento^{18,19}.

Seguridad del estudio

En relación a la toxicidad del fármaco, el porcentaje de pacientes que presentaron al menos una reacción adversa en relación con el tratamiento fue superior en el grupo de abemaciclib (94,5%) en comparación al brazo placebo (56,5%). Si tenemos en cuenta las reacciones graves el 51,4% de las pacientes tratadas con abemaciclib presentó una o más reacciones adversas grado ≥ 3 , este porcentaje disminuyó hasta el 6,8% en el grupo placebo. 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 grupo control, falleciendo 3 (0,9%) pacientes del brazo de abemaciclib por ello.

La tasa de discontinuidad en el tratamiento debido a reacciones adversas relacionadas fue de un 11,9 % con abemaciclib. Ningún paciente en tratamiento con placebo tuvo que parar el tratamiento por esta causa.

Otro aspecto a destacar fue la elevación de los niveles de creatinina. En el caso de abemaciclib el 98,1% de las pacientes incrementaron sus niveles de creatinina, comparándolo con el 85,3% de las controladas con placebo. En el 53.9% del grupo de abemaciclib la elevación del nivel de creatinina fue grado 2 frente a tan solo un 5,3% de los pacientes del brazo placebo, sin acompañarse de otras alteraciones de la función renal en ambos casos^{18,19}.

5.3. MONALEESA-2

El Monaleesa-2 analiza el Ribociclib como tratamiento de primera línea en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado HR-Positivo, y Her 2- en combinación con Letrozol, pudiendo este fármaco superar o retrasar la resistencia al tratamiento endocrino en dichas pacientes.

Constituye un modelo de estudio de intervención, con asignación aleatoria y paralela, y emmascaramiento cuádruple (participante, cuidador, investigador, evaluador de resultados).

Participaron 668 mujeres de las cuales 334 recibieron LEE011 (ribociclib) por vía oral ,600 mg, (3 semanas sí/ 1 semana no) en combinación con letrozol oral 2,5 mg una vez, y el resto recibieron un placebo equivalente a ribociclib, fármaco control administrado por vía oral (3 semanas sí/ 1 semana no) en combinación con letrozol oral una vez al día, en las mismas dosis que el primer grupo. El 44'2% de las pacientes fueron > de 65 años.

Los criterios de inclusión coinciden con los explicados en el Monarch-2, añadiendo las pacientes que recibieron \leq 14 días de letrozol o anastrozol para la enfermedad avanzada antes de la aleatorización.

En el caso de los criterios de exclusión, las pacientes con enfermedad cardíaca activa o un historial de disfunción cardíaca no fueron incluidas, así como las que estaban en tratamiento con incapacidad de suspensión con fármacos que sean fuertes inductores o inhibidores conocidos del CYP3A4, que tengan un riesgo conocido de prolongar el intervalo QT, inducir Torsades de Pointes, o que tienen una ventana terapéutica estrecha y se metabolizan predominantemente a través del CYP3A4. Todo ello debido a los efectos cardiotoxicos del ribociclib.

El objetivo de estudio primario consiste en analizar la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) según la evaluación del investigador (hasta aproximadamente 20 meses), mediante una evaluación radiológica local de acuerdo con RECIST 1.1.

En cuanto a las medidas de resultados secundarias se encuentran la Tasa de respuesta global (ORR) según la evaluación del investigador (también hasta 20 meses) que puede ser completa (CR), la cual que consiste en la desaparición de todas las lesiones diana no ganglionares, donde todos los ganglios linfáticos patológicos asignados como lesiones diana deben tener una reducción en el eje corto a < 10 mm; o respuesta parcial (PR), donde se ha producido una disminución del 30% en la suma de los diámetros de todas las lesiones diana, tomando como referencia la suma de los diámetros basales; todo ello según RECIST 1.1.

Otras medidas que se han estudiado son la Supervivencia global (SG) hasta 65 meses, el Tiempo transcurrido desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de muerte por cualquier causa, la Tasa de Beneficio Clínico (TBC) hasta también 20 meses, y el Tiempo hasta el deterioro definitivo del estado de rendimiento ECOG en una categoría de la puntuación.

Para evaluar la seguridad y la tolerancia del ribociclib se determinaron el tipo, la frecuencia y la gravedad de los acontecimientos adversos y de las toxicidades de laboratorio. Se emplearon el tiempo hasta el 10% de deterioro definitivo (tiempo transcurrido desde la fecha de aleatorización hasta la fecha del evento, que se define como un empeoramiento de al menos el 10% en relación con el valor inicial de la puntuación de la escala correspondiente) en la puntuación de la escala de estado de salud global/calidad de vida (QOL) de la EORTC QLQ-C30.

Por último, se analiza el Intervalo QTc, el tiempo entre el inicio de la onda Q y el final de la onda T corregido por la frecuencia cardíaca.

Resultados:

La mediana de edad entre las pacientes de este estudio fue de 62 años, y la exposición al tratamiento fue de 13 meses en el grupo tratado con ribociclib y de 12'4 meses en el grupo control.

La tasa de supervivencia libre de progresión en 18 meses, como se representa ver en la curva de Kaplan-Meier gráfica 7, fue superior en el grupo que recibió ribociclib y letrozol, un 63% (IC del 95% 54'6 a 70'3), mientras que el grupo control con letrozol fue del 42'2 % (IC 95%, 34'8 a 49'5). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 14'7 meses, IC del 95 % (13,0-16,5 meses) en el grupo control, frente a la mediana de supervivencia del grupo tratado con ribociclib, IC del 95 % (19,3 meses – no alcanzado), cumpliéndose así el objetivo primario de supervivencia libre de enfermedad.

El estudio muestra que en el grupo que emplea ribociclib más letrozol presenta un Hazard ratio de 0'56 (IC 95%, 0.43-0'72) a favor de este, siendo mayor en las pacientes que además sólo habían presentado metástasis ósea, que son una proporción pequeña de pacientes. Pero el beneficio clínico respecto a la supervivencia libre de progresión se observó en todos los subgrupos Gráfica 8. Siendo por tanto un aumento de supervivencia estadísticamente significativo. La mediana de la PFS de las pacientes que se trataron con ribociclib fue de 35.3

meses, mientras que la mediana de supervivencia libre de enfermedad en el grupo control fue de 16 meses, de hecho, a los 24 meses el 54'7% de las pacientes que recibieron ribociclib estaban libres de progresión de enfermedad, mientras que el grupo control presentaba un porcentaje de 35'9%.

Respecto a los objetivos secundarios, la tasa de respuesta global fue de 40'7%% en el grupo de ribociclib y, de un porcentaje mucho menor 27'5%, en el grupo control, la tasa de beneficio clínico fue 79'6% y de 72'8% respectivamente.

Seguridad:

En cuanto a la toxicidad del fármaco, el 7.5% de las pacientes abandonaron el tratamiento a causa de los efectos adversos y se redujo la dosis en un 53.9% de las pacientes que recibieron ribociclib, así como en el 4.3% de las pacientes que recibieron placebo. Los más frecuentes (> 20%) fueron la neutropenia, las infecciones, náuseas, leucopenia, fatiga, alopecia y diarrea. Si se tienen en cuenta sólo los efectos adversos de grado 3 o más, fueron más frecuentes la neutropenia, la leucopenia, la elevación de las transaminasas, náuseas y vómitos, la fatiga y las infecciones.

En el caso de la neutropenia esta aparece en el 75% de las pacientes, siendo de grado 3 en el 49.7% y de grado 4 en el 9.6%. El tiempo de resolución del episodio fue mayor en las pacientes que presentaron un grado 3 o mayor, que en las que presentaron menos grado. El riesgo de infecciones es bajo, sin embargo, la neutropenia febril, constituye la principal razón de para otros criterios de valoración secundarios reducción de dosis (104 pacientes) e interrupción en el tratamiento.

Solo un porcentaje más bajo de pacientes necesitó ajustar la dosis de ribociclib debido a la elevación de enzimas hepáticas (8.4%), siendo de grado 3-4 en el 7.9%, y apareciendo en los 6 primeros meses y revolviéndose a los 20 días.

Otro efecto a destacar es el incremento del intervalo QTcF, 9 pacientes presentaron una prolongación de este intervalo en el ECG de más de 60 segundos respecto al estado basal. El riesgo de desarrollar esta toxicidad aumenta en aquellas pacientes que presenten de forma basal una cardiopatía isquémica o estructural, insuficiencia cardíaca, alguna arritmia, bradicardia sinusal o cualquier alteración que conlleve una tendencia a este efecto adverso. Por todo ello, todas las pacientes sometidas a tratamiento con ribociclib serán sometidas a un ECG antes de comenzar el tratamiento, comprobando que el intervalo QTcF es <450mseg, antes de comenzar el segundo ciclo, y cuando más adelante la clínica lo indique. Por último, se ha de controlar las alteraciones electrolíticas.

La dosis de Ribociclib fue reducida en un 53'9% en el caso de las pacientes que recibieron ribociclib y letrozol, aunque solo un 7'5% los fue por efectos adversos y en un 4'2% en las mujeres que recibieron placebo, siendo la mortalidad de un 41'9% en el caso del grupo tratado con el inhibidor de cdk, y de un 61'4% en el grupo control²¹.

5.1. MONALEESA-3

El Monaleesa-3 constituye un estudio aleatorizado de fase III de ribociclib y fulvestrant en cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 negativo.

Este internacional estudio de fase III, doble ciego y controlado con placebo, las pacientes recibieron aleatoriamente, en una proporción de 2:1, ribociclib (600 mg por vía oral al día; 3 semanas sí, 1 semana no) más fulvestrant (500 mg por vía intramuscular el día 1 de cada ciclo de 28 días, con dosis adicional el día 15 del ciclo 1) o placebo más fulvestrant.

Esta asignación aleatoria, se estratificó en función de la presencia o ausencia de metástasis pulmonares o hepáticas (sí vs no) y el haber recibido terapia endocrina previa (354 que no vs 372 que sí), así como en función de la presencia o ausencia de metástasis pulmonares o hepáticas. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, muerte o interrupción por cualquier otra razón.

Un total de 484 mujeres posmenopáusicas recibieron ribociclib más fulvestrant, y 242 placebo más fulvestrant hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, muerte o hasta ser interrumpido por cualquier otra causa.

Los criterios de inclusión en el caso de este estudio se mantienen, incluyendo también las pacientes que las pacientes que tenían al menos una lesión medible o una lesión ósea predominantemente lítica, con una función adecuada de los órganos y la médula ósea y un estado de rendimiento del Eastern Cooperative Oncology Group de 0 o 1.

En cuanto a los criterios de exclusión de pacientes, al igual que en MONALEESA-2, no participaron en el estudio pacientes con arritmias cardíacas clínicamente significativas y/o enfermedad cardíaca no controlada, incluyendo un intervalo QT corregido por la frecuencia cardíaca según la fórmula de Fridericia ($QTcF$) > 450 ms.

El criterio de valoración primario fue la SLP. Esta también fue valorada por un BIRC (comité de revisión independiente ciego) en un subgrupo de pacientes aleatorizados.

Por otro lado, los criterios de valoración secundarios incluyeron la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta global (ORR), la tasa de beneficio clínico, la seguridad (toxicidad) y la tolerabilidad.

RESULTADOS

La SLP (supervivencia libre de progresión de la enfermedad) mejoró significativamente en las pacientes que habían recibido ribociclib y fulvestrant con una mediana de supervivencia de 20'5 meses (IC del 95%, 18,5 a 23'5 meses), frente a 12'8 meses en el caso del grupo control.

El grupo control presentó 50 muertes, un 20'7%, mientras que el grupo que recibió ribociclib presentó 70 muertes, un 14'5% de ellos, en la gráfica 9.

En el MONALEESA-3 se observa que el Hazard ratio fue de 0'593 (IC 95%, 0.48-0'732) a favor del grupo que emplea ribociclib más fulvestrant en el grupo total de pacientes, y también en los subgrupos estratificados. En el caso del subgrupo asiático, sin embargo, el hazard ratio queda a favor del placebo, lo cual no se ha de tener muy en cuenta debida a la pequeña muestra de este subgrupo.

En cuanto a los objetivos secundarios, la respuesta global, como se muestra en tabla 3, fue mejor en el grupo que empleó ribociclib más fulvestrant. Hubo una mejor respuesta global en todas las pacientes y en las pacientes con enfermedad medible.

Seguridad:

La seguridad se evaluó en 724 pacientes. El efecto adverso más común, ya sea en todos los grados o en grados 3 y 4 fue la neutropenia, aunque todos los eventos fueron no complicados. La prolongación del QtcF fue similar a otros estudios y no aparecieron torsades de punta. La hipertransaminasemia fue elevada en ribociclib asociado a fulvestrant, respecto al grupo al que se le administró placebo y fulvestrant, pero sin diferir del resto de estudios.

Los efectos adversos fueron la principal causa de la disminución de dosis (160 pacientes en el grupo tratado con ribociclib más fulvestrant). Sin embargo, la principal causa de muerte fue la progresión de la enfermedad, como refleja la tabla 4²².

6. DISCUSIÓN:

La importancia del análisis de estos fármacos radica en la gran incidencia anual de casos de cáncer de mama, constituyendo la principal patología oncológica en la mujer adulta, especialmente en posmenopáusicas.

En el estudio MONARCH-2, abemaciclib más fulvestrant es un tratamiento eficaz para pacientes con cáncer de mama avanzado HR+, HER2-, cuya enfermedad progresó mientras recibían terapia hormonal exclusivamente. La administración de 150 mg de abemaciclib dos veces al día de forma continua en combinación con fulvestrant, mejoró significativamente la SLP, la SG y la TRO en comparación con placebo más fulvestrant y, de forma general, es bien tolerado.

Por otro lado, en el estudio MONARCH-3, abemaciclib más inhibidores no selectivos de la aromatasa mejora significativamente la PFS y la ORR como terapia inicial para pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado HR+ HER2-, comparado con tratamiento con NSAI solo. Por lo general, abemaciclib fue bien tolerado.

Si realizamos una comparativa entre ambos estudios MONARCH-2 y MONARCH-3 podemos observar que ambos mostraron una prolongación de la SLP y mayores tasas de respuesta global en comparación con el tratamiento estándar. La adición de abemaciclib a la terapia hormonal demostró incrementar la SLP en primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de mama HR+, HER2- en estadios avanzados en el MONARCH-3. Se evaluó principalmente en combinación con inhibidores de la aromatasa, obteniendo una SLP de 28 meses en el grupo de abemaciclib + letrozol frente a 15 meses en el grupo de letrozol (HR=0,54), siendo las diferencias

estadísticamente significativas. Mientras que, en el MONARCH-2 el abemaciclib asociado a fulvestrant en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico RH+, HER2-, administrado a 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.

En cuanto a los estudios del ribociclib, el ensayo MONALEESA-2, muestra una prolongación de la supervivencia libre de progresión y mayores tasas de respuesta global en el grupo que fue tratado con ribociclib asociado a letrozol que en el grupo que recibió placebo más letrozol para el tratamiento de primera línea en mujeres postmenopáusicas con RH positivo y HER-2 negativo, con un riesgo relativo de progresión del 44%. Esta se asoció a una mayor tasa de mielosupresión entre las pacientes del grupo de ribociclib.

Mientras que, en el estudio MONALEESA-3 muestra que el tratamiento con ribociclib asociado fulvestrant mejora significativamente la SLP en comparación con el fulvestrant solo en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con RH positivo/HER2 negativo de mama avanzado, con una reducción del 41% del riesgo de progresión.

La importancia de los hallazgos del MONALEESA-3 radica en que es el primer estudio que evalúa una combinación basada en un inhibidor de CDK4/6 con fulvestrant en pacientes que no han recibido tratamiento en un estadio avanzado (es decir, pacientes con cáncer de novo y aquellos que experimentaron recaída > 12 meses desde la finalización de la terapia endocrina adyuvante sin tratamiento de la enfermedad avanzada). Por otro lado, proporciona una confirmación adicional de la eficacia y seguridad de ribociclib tanto para los pacientes que lo han recibido como tratamiento en primera línea, como para los que reciben tratamiento en segunda línea o que han tenido una recaída temprana.

En conclusión, los estudios MONALEESA-2 y MONALEESA-3 mostraron una prolongación de la supervivencia libre de progresión y mayores tasas de respuesta global con la adición de ribociclib a letrozol que con la adición de placebo a letrozol para el tratamiento de primera línea en mujeres posmenopáusicas con RH positivo y HER-2 negativo.

La mejora en la duración de la supervivencia libre de progresión se asoció a una mayor tasa de mielosupresión entre las pacientes del grupo de ribociclib. En cuanto a su toxicidad, en estos estudios se muestra que, aunque puede producir neutropenia, esta puede ser manejada mediante un buen control de la dosis y la posología. Por otro lado, se recomienda el control del intervalo QTc. Estos artículos indican que la supervivencia libre de progresión de enfermedad se prolonga en los pacientes que reciben ribociclib para la indicación comentada, frente a los grupos que no lo reciben²⁴.

Como actualización, el MONALEESA-2, que finaliza en 2021 muestra cómo el ribociclib logra la mediana de supervivencia global jamás reportada en cáncer de mama avanzado HR+/HER2 posmenopáusicas, en este caso más letrozol como primera línea de tratamiento. La tasa de SG

de la combinación vs. solo letrozol a 4 años fue del 60.9% vs. 55.2%; a 5 años fue del 52.3% vs. 43.9% y a 6 años fue del 44.2% vs. 32.0%, respectivamente. En cuanto a la seguridad, la mayoría de los efectos adversos ocurrieron durante el primer año de tratamiento. La duración media del seguimiento fue de 80 meses (punto de corte: junio de 2021), donde el 92.4% de los pacientes habían interrumpido el tratamiento, de los cuales el 69.9% fue por la progresión de la enfermedad. Por otro lado, este estudio mostró que, la adición de ribociclib retrasa el tiempo hasta la primera quimioterapia en aproximadamente 1 año. Los resultados de un análisis exploratorio mostraron que la mediana de tiempo hasta la primera quimioterapia para el grupo de combinación fue de 50.6 meses vs. 38.9 meses con letrozol solo (HR: 0.74; IC del 95%: 0.61-0.91)²³.

Por último, un aspecto importante de los inhibidores de ciclinas es que presentan una reducción (del 25% en el caso del abemaciclib) de la recurrencia del cáncer en los primeros dos años cuando se agregó abemaciclib a la terapia hormonal en comparación con la terapia hormonal sola, reduciendo, por tanto, la resistencia endocrina primaria a la terapia adyuvante²³.

7. CONCLUSIÓN

Los 4 estudios revisados anteriormente exponen un análisis sobre los 2 fármacos CK, ribociclib y abemaciclib, empleados en el tratamiento de cáncer de mama metastásico mujeres postmenopáusicas en estadios avanzados HR-Positivo, y HER2-. En el caso del MONALEESA-2, el ribociclib se combina con el letrozol, mientras que en el caso del abemaciclib, se estudia su asociación con fulvestrant en MONARCH-2, y su asociación con el letrozol en MONARCH-3.

Todos ellos constituyen estudios de fase 3 aleatorizados doble ciegos, lo que eleva aún más el grado de evidencia de esta comparación.

Los criterios de selección son similares en ambos grupos de ensayos, se excluyeron a los pacientes con metástasis a nivel del SNC. Tanto en el ensayo MONARCH-2, como en el estudio MONALEESA-3, realizado con ribociclib, se excluyeron a las pacientes que habían recibido tratamiento quimioterápico previo en el contexto metastásico. Otro aspecto que diferencia los criterios de selección de abemaciclib y ribociclib con los de palbociclib, es la exclusión de pacientes con cáncer de mama inflamatorio. En cuanto a los resultados disponibles abemaciclib obtuvo diferencias estadísticamente significativas en SG, según los datos del estudio MONARCH 2. Del mismo modo, ribociclib también mejoró la SG según los datos del MONALEESA-3, como muestran en la tabla 5 y 6.

LIMITACIONES

El objetivo principal de esta revisión sistemática era describir y evaluar la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de los inhibidores de CDK4/6 a fulvestrant y el letrozol para el tratamiento del cáncer de mama HR+/HER2- metastásico y analizar las distintas variables. Por esto, pese que los estudios incluidos tienen evidencia científica muy alta presentan una serie de limitaciones como que las pacientes seleccionadas solo incluían la franja de edad de postmenopáusicas y que el seguimiento de los estudios fue muy limitado. Se ha encontrado cierta heterogeneidad en las características de las pacientes, ya que algunas tienen mal pronóstico, como en el caso de los subtipos de cáncer de mama inflamatorio y enfermedad de Paget, así como aquellas pacientes con metástasis cerebrales. Por último, cabría añadir que faltan datos de supervivencia por lo que los resultados no están maduros. Además, no es posible establecer una preferencia de los dos fármacos salvo en casos de toxicidad puesto a que presentan diferentes indicaciones y características.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Alonso-Fernández, S. (2021). Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista española de cardiología*, 74(9), 790-799.
2. Seom.org. [citado 26 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://seom.org/images/Cifras del cancer en Espnaha 2021.pdf>
3. DeVita VT Jr, Rosenberg SA, Lawrence TS. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: Principles & practice of oncology. 11a ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2018.
4. Karam A. Mama. In: DeCherney AH, Nathan L, Laufer N, Roman AS. eds. *Diagnóstico y tratamiento ginecoobstétricos*, 12e. McGraw Hill; 2021. Consultado el 23 de febrero 2022. <https://accessmedicina-mhmedical-com.sabidi.urv.cat/content.aspx?bookid=3087§ionid=258538910>
5. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):66.
6. Parker C, Damodaran S, Bland KI, Hunt KK. Mamas. En: Brunicardi F, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Kao LS, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE. eds. Schwartz. Principios de Cirugía, 11e. McGraw Hill; 2020. Consultado el 20 de octubre de 2021. <https://accessmedicina-mhmedical-com.sabidi.urv.cat/content.aspx?bookid=2958§ionid=249859282>
7. Jimenez MM. Manual Práctico de Oncología - Cancer de Mama. Amazing Books S.L; 2021.
8. Gennari A, André F, Barrios C, 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(12):1475-1495.
9. Wellstein A, Giaccone G, Atkins MB, Sausville EA. Terapias dirigidas: anticuerpos monoclonales, inhibidores de la proteína cinasa y varias moléculas pequeñas. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. eds. *Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica*, 13e. McGraw Hill; 2019. Consultado el 10 de octubre de 2021. <https://accessmedicina-mhmedical-com.sabidi.urv.cat/content.aspx?bookid=2457§ionid=202829530>
10. What are CDK4/6 inhibitors? [Internet]. Breastcancer.org. [citado 26 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.breastcancer.org/treatment/targeted-therapies/cdk46-inhibitors>
11. Quimioterapia contra el cáncer. In: Katzung BG, Kruidering-Hall M, Tuan R, Vanderah TW, Trevor AJ. eds. *Katzung & Trevor, Farmacología. Examen & revisión*, 13e. McGraw Hill; 2022. Consultado el 1 de mayo de 2022. <https://accessmedicina-mhmedical-com.sabidi.urv.cat/content.aspx?bookid=3116§ionid=265807621>

12. PubMed [Internet]. Abemaciclib, a third CDK 4/6 inhibitor for the treatment of hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced or metastatic breast cancer - PubMed; [consultado el 25 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33054442/>.
13. Verzenios [Internet]. Aemps.gob.es. 2022 [consultado el 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-abemaciclib-Verzenios-cancer-mama.pdf>
14. Sledge G, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(25):2875-2884.
15. Ribociclib-Kisqali [Internet]. [citado 26 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ribociclib-Kisqali-cancer-mama-ERH-v2.pdf?x69461>
16. W. Sledge, Masakazu T., P. Neven, J. Sohn, et al Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR +/HER2- Advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *MONARCH-2. J Clin Oncol*. 35:2875-2884.
17. Verzenios® (abemaciclib): MONARCH 2 - Uso en combinación con fulvestrant [Internet]. Lillymedical.eu. 2022 [Consultado el 30 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.lillymedical.eu/es-es/answers/verzenios-abemaciclib-monarch-2-uso-en-combinaci-n-con-fulvestrant-95586>
18. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im S, Awada A, Forrester T et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *npj Breast Cancer*. 2019;5(1).
19. Johnston S, O'Shaughnessy J, Martin M, Huober J, Toi M, Sohn J et al. Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer: MONARCH 3 updated results in prognostic subgroups. *npj Breast Cancer*. 2021;7(1)
20. Tolaney S. Results from MONALEESA-2: Are all CDK4/6 inhibitors equal? - the ASCO post [Internet]. *Ascopost.com*. [citado 26 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://ascopost.com/issues/february-25-2017/results-from-monaleesa-2-are-all-cdk46-inhibitors-equal/>
21. 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 MONALEESA-2. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738-48
22. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentis M, Im S-A, 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.
23. Sespm.es. [citado 26 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.sespm.es/ribociclib-logra-la-mediana-de-supervivencia-global-mas-prolongada-jamas-reportada-en-cancer-de-mama-avanzado-hr-her2/>

24. Wang Y, Rui M, Guan X, Cao Y, Chen P. Cost-Effectiveness Analysis of Abemaciclib Plus Fulvestrant in the Second-Line Treatment of Women With HR+/HER2- Advanced or Metastatic Breast Cancer: A US Payer Perspective. *Frontiers in Medicine*. 2021;8.
25. Abstract LBA5_PR 'Abemaciclib in high risk early breast cancer'. *Annals of Oncology* (2020). 31 (suppl_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325

9. ABREVIATURAS

SD= Enfermedad estable

AA=acontecimientos adversos

CBR=tasa de beneficio clínico

CDK=Proteínas kinasa dependientes de ciclina

ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group

EORTC=The European Organization for Research and Treatment of Cancer

CYP3A4=Citocromo P450 3A4

FDA= Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

ILE=Intervalo libre de enfermedad

IM=Intramuscular

M1= Metástasis

NF-kB=factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

NSAI= Non-steroidal aromatase inhibitors

ORR= tasa de respuesta objetiva

ORR=Odds Ratio

OS= supervivencia global

PR=respuesta parcial

RC=respuesta completa

RE/ER= Receptor estrogénico

RECIST=Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

RH=Receptores Hormonales

RPg= Receptor de progesterona

SERD=Selective ER degrader

SG= Supervivencia Global

SLP/PFS= Supervivencia Libre de Progresión/Progression Free Survival

TE= Terapia Endocrina

TRO= Tasa de Respuesta Objetiva

10. ANEXO

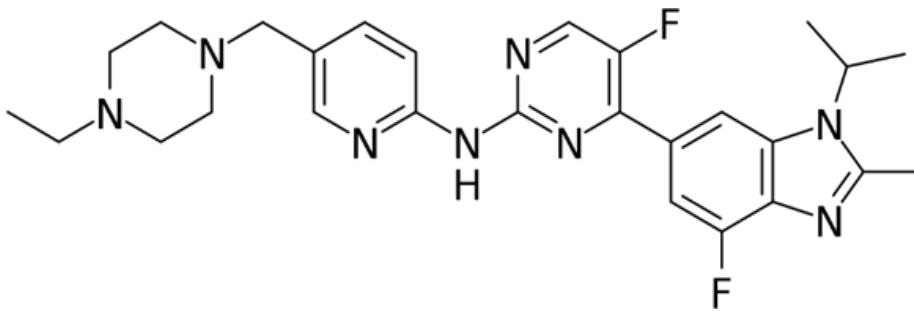


Imagen 1. Estructura química del abemaciclib.

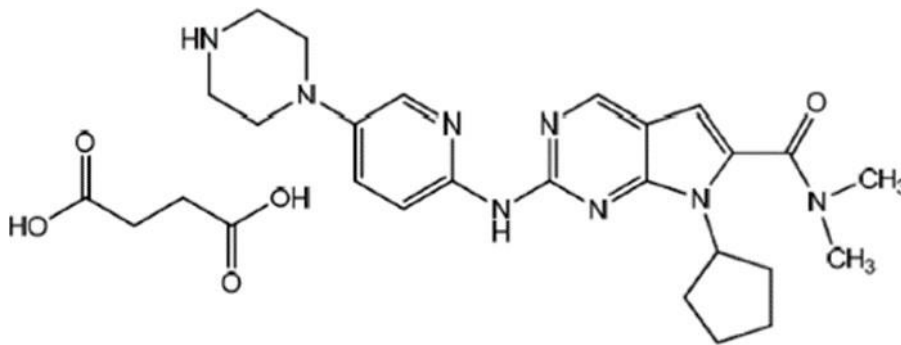
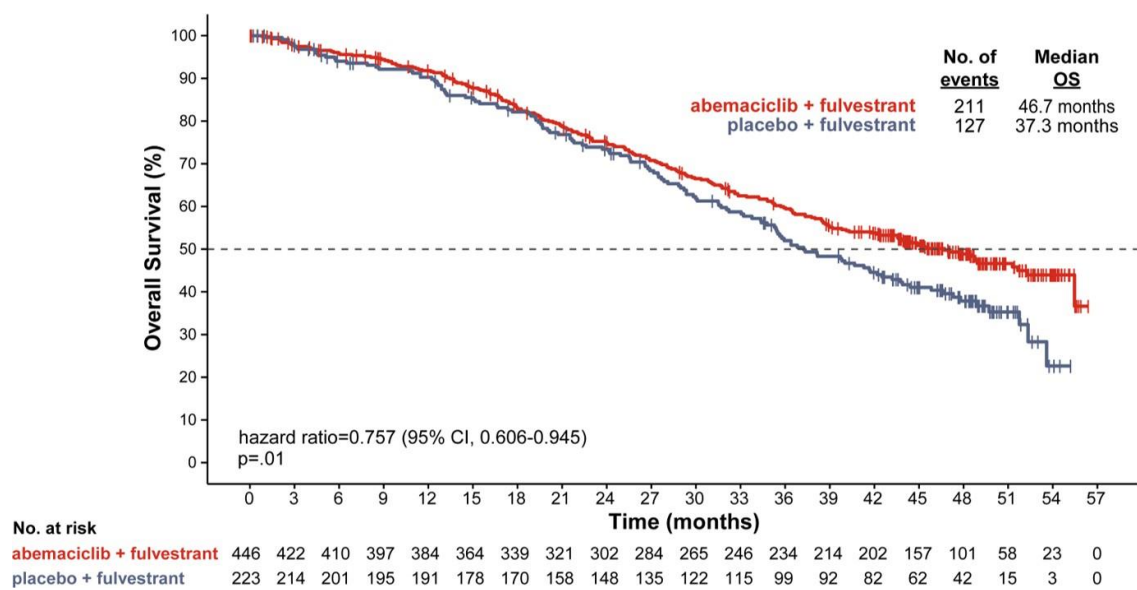


Imagen 2. Estructura química del ribociclib.



Gráfica 1. Overall survival

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)	

Tabla 1. Resúmenes resultados monarch-2

Table 2. Best Overall Response						
Best Overall Response*	Abemaciclib + Fulvestrant (n = 446)		Placebo + Fulvestrant (n = 223)		Odds Ratio	P Value
	No. (%)	95% CI†	No. (%)	95% CI†		
Intent-to-treat population						
CR	14 (3.1)	1.5 to 4.8	1 (0.4)	-0.4 to 1.3		
PR	143 (32.1)	27.7 to 36.4	35 (15.7)	10.9 to 20.5		
SD	213 (47.8)	43.1 to 52.4	133 (59.6)	53.2 to 66.1		
≥ 6 months	165 (37.0)	32.5 to 41.5	89 (39.9)	33.5 to 46.3		
Progressive disease	40 (9.0)	6.3 to 11.6	45 (20.2)	14.9 to 25.4		
Not evaluable	36 (8.1)	5.5 to 10.6	9 (4.0)	1.5 to 6.6		
Overall response rate (CR + PR)	157 (35.2)	30.8 to 39.6	36 (16.1)	11.3 to 21.0	2.82	< .001
Disease control rate (CR + PR + SD)	370 (83.0)	79.5 to 86.4	169 (75.8)	70.2 to 81.4	1.56	0.025
Clinical benefit rate (CR + PR + SD ≥ 6 months)	322 (72.2)	68.0 to 76.4	125 (56.1)	49.5 to 62.6	2.04	< .001
Measurable disease						
CR	11 (3.5)	1.5 to 5.5	0	NA		
PR	142 (44.7)	39.2 to 50.1	35 (21.3)	15.1 to 27.6		
SD	109 (34.3)	29.1 to 39.5	84 (51.2)	43.6 to 58.9		
≥ 6 months	80 (25.2)	20.4 to 29.9	50 (30.5)	23.4 to 37.5		
Progressive disease	32 (10.1)	6.8 to 13.4	38 (23.2)	16.7 to 29.6		
Not evaluable	24 (7.5)	4.6 to 10.5	7 (4.3)	1.2 to 7.4		
Overall response rate (CR + PR)	153 (48.1)	42.6 to 53.6	35 (21.3)	15.1 to 27.6	3.42	< .001
Disease control rate (CR + PR + SD)	262 (82.4)	78.2 to 86.6	119 (72.6)	65.7 to 79.4	1.77	0.012
Clinical benefit rate (CR + PR + SD ≥ 6 months)	233 (73.3)	68.4 to 78.1	85 (51.8)	44.2 to 59.5	2.55	< .001

Abbreviations: CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease.
 *Using RECIST version 1.1.
 †CIs were based on normal approximation.

Tabla 2. Monarch-2 best overall response

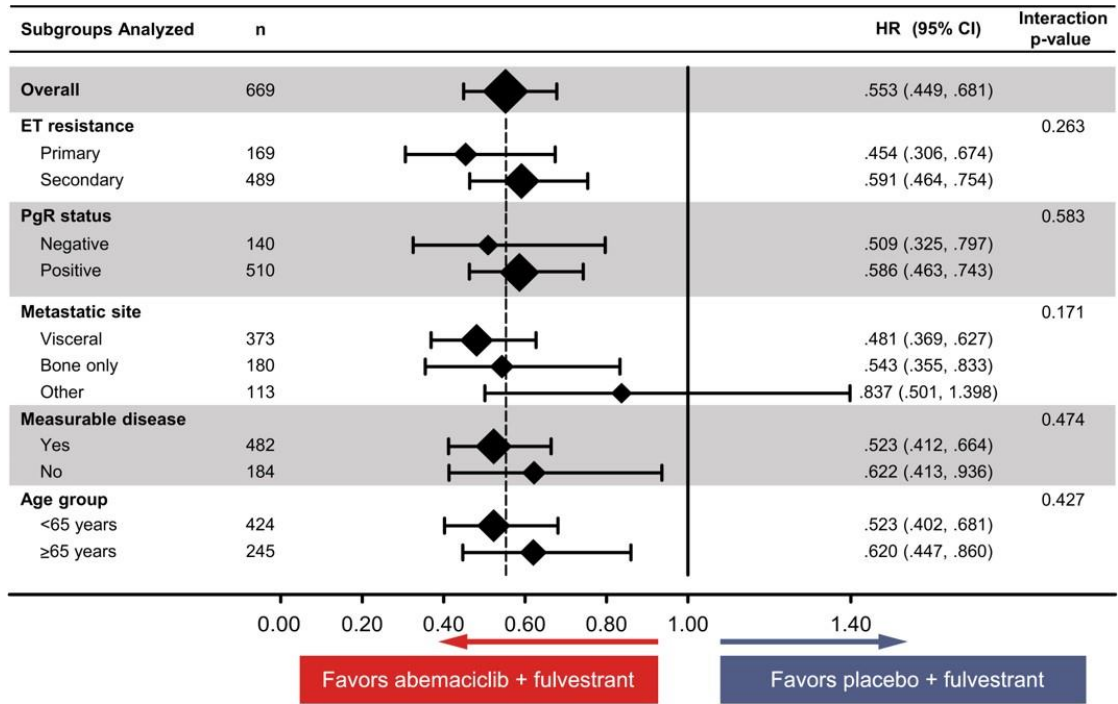


Grafico 2 monarch-2

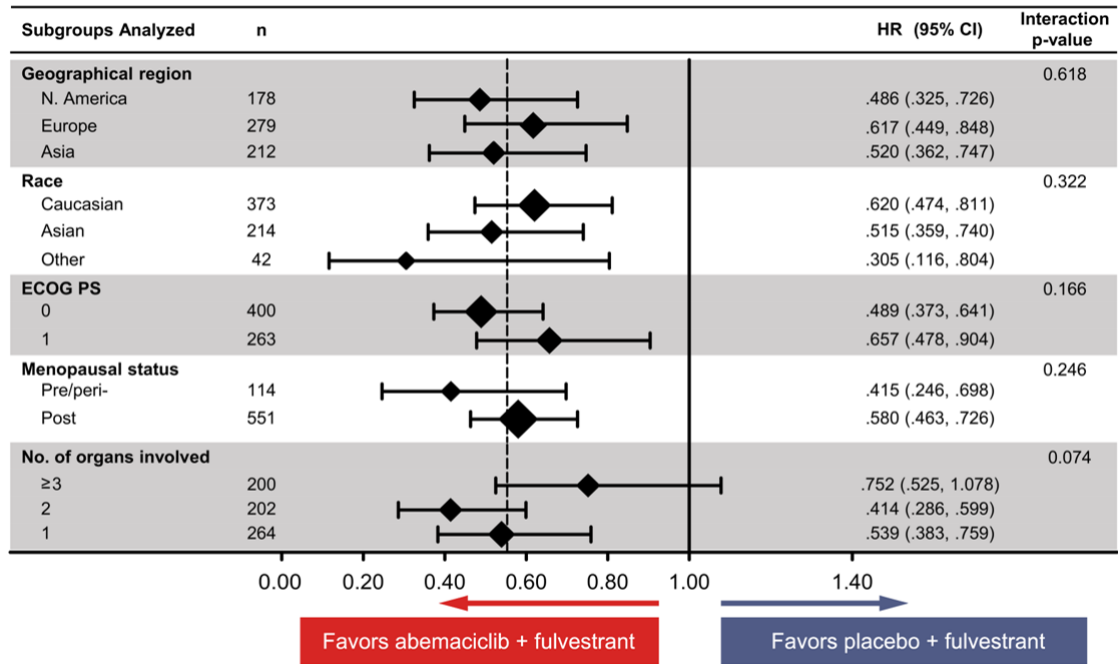
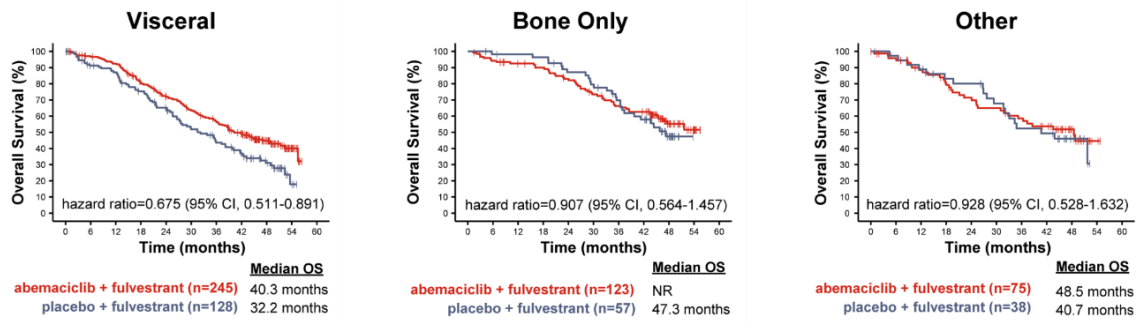
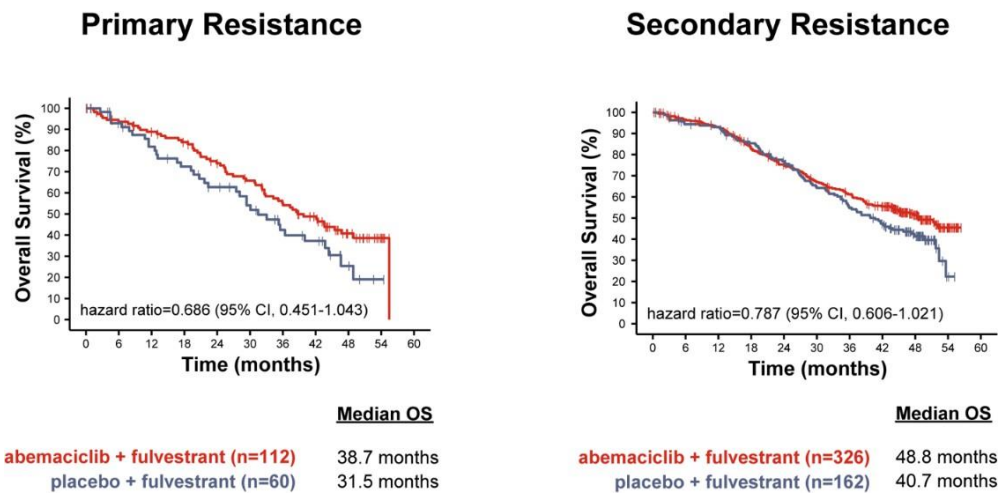


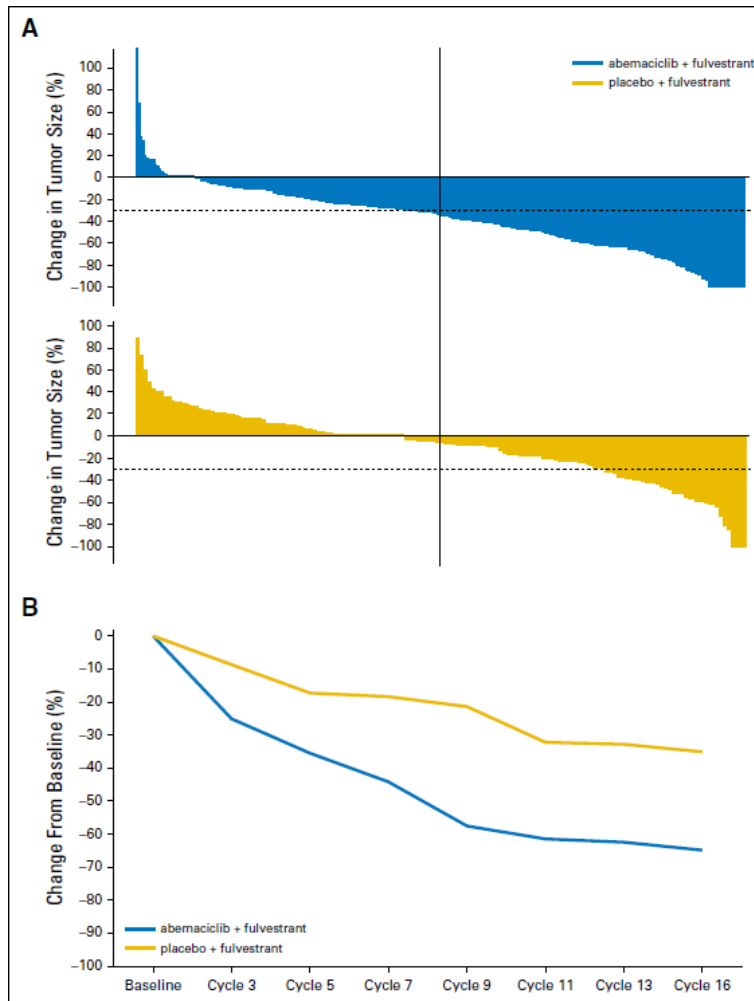
Gráfico 3 monarch-2



Grafica 4. MONARCH-2. Supervivencia global según la localización de la metástasis



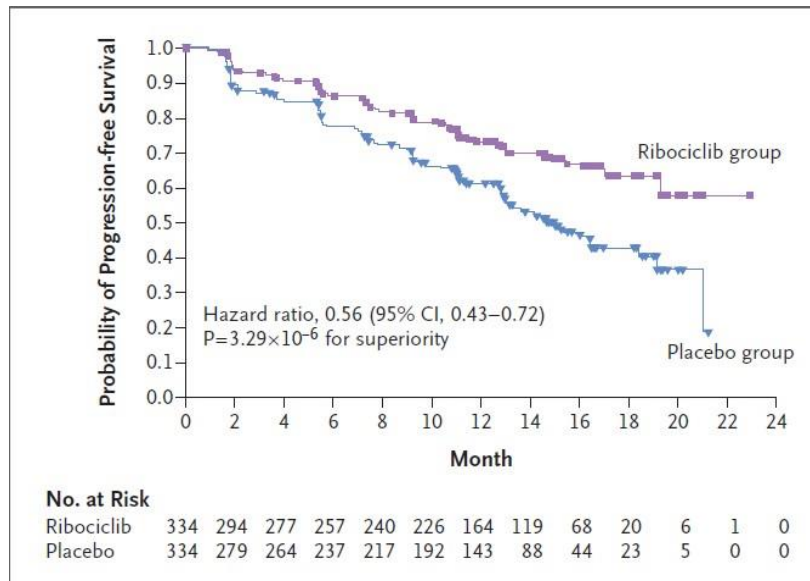
Gráfica 5. Los datos de SG por resistencia a la hormonoterapia primaria y secundaria.



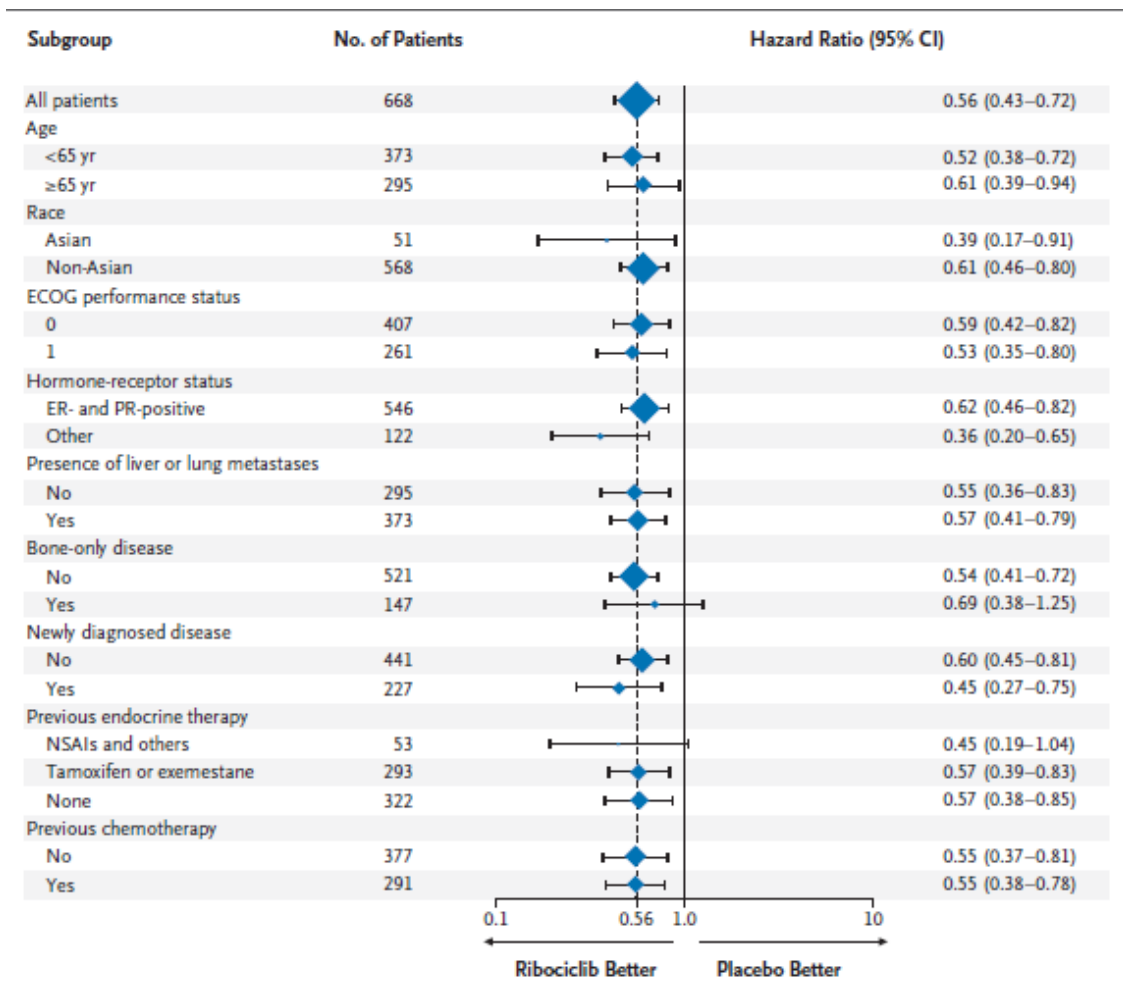
Gráfica 6. Cambios en el tamaño tumoral según número de ciclos.

Reacciones adversas de todos los grados acontecidos en ≥20 % de pacientes	Reacciones adversas de grado 3 o 4 en ≥5 % de pacientes
<ul style="list-style-type: none"> • diarrea • fatiga • neutropenia • náuseas • infecciones • dolor abdominal • anemia • leucopenia • disminución del apetito • vómitos • cefalea 	<ul style="list-style-type: none"> • neutropenia • diarrea • leucopenia • anemia • infecciones

Tabla 2. Principales efectos adversos en estudio monarch-2



Gráfica 7. Monaleesa-2. PFS



Gráfica 8. Monaleesa-2

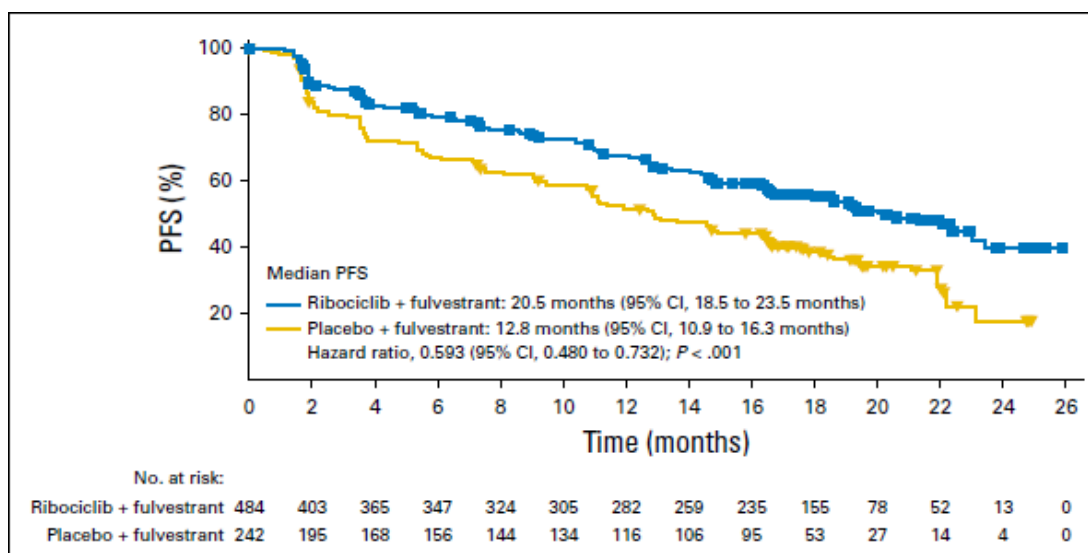


Gráfico 9. Monaleesa-3

Best Overall Response	No. (%)	
	Ribociclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
All patients	n = 484	n = 242
CR	8 (1.7)	0 (0.0)
PR	149 (30.8)	52 (21.5)
SD	161 (33.3)	83 (34.3)
Non-CR/non-PD	88 (18.2)	54 (22.3)
PD	48 (9.9)	40 (16.5)
Unknown	30 (6.2)	13 (5.4)
ORR*	157 (32.4)	52 (21.5)
95% CI	28.3 to 36.6	16.3 to 26.7
CBR†	340 (70.2)	152 (62.8)
95% CI	66.2 to 74.3	56.7 to 68.9
Patients with measurable disease	n = 379	n = 181
CR	6 (1.6)	0 (0.0)
PR	149 (39.3)	52 (28.7)
SD	161 (42.5)	83 (45.9)
PD	40 (10.6)	35 (19.3)
Unknown	23 (6.1)	11 (6.1)
ORR*	155 (40.9)	52 (28.7)
95% CI	35.9 to 45.8	22.1 to 35.3
CBR‡	263 (69.4)	108 (59.7)
95% CI	64.8 to 74.0	52.5 to 66.8

Tabla 3. Monaleesa-3.

RBC: tasa de beneficio clínico; RC: respuesta completa; ORR: tasa de respuesta global respuesta completa; ORR: tasa de respuesta global; PD: enfermedad progresiva; PR: respuesta parcial; SD: enfermedad estable.

Table 3. AEs Occurring in at Least 15% of Patients in Either Arm (safety population)

AE	No. (%)					
	Ribociclib + Fulvestrant (n = 483)			Placebo + Fulvestrant (n = 241)		
	All Grades	Grade 3	Grade 4	All Grades	Grade 3	Grade 4
Neutropenia*	336 (69.6)	225 (46.6)	33 (6.8)	5 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea	219 (45.3)	7 (1.4)	0 (0.0)	68 (28.2)	2 (0.8)	0 (0.0)
Fatigue	152 (31.5)	8 (1.7)	0 (0.0)	80 (33.2)	1 (0.4)	0 (0.0)
Diarrhea	140 (29.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	49 (20.3)	2 (0.8)	0 (0.0)
Leukopenia†	137 (28.4)	65 (13.5)	3 (0.6)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vomiting	129 (26.7)	7 (1.4)	0 (0.0)	31 (12.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Constipation	120 (24.8)	4 (0.8)	0 (0.0)	28 (11.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arthralgia	116 (24.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	64 (26.6)	1 (0.4)	0 (0.0)
Cough	105 (21.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	37 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	104 (21.5)	4 (0.8)	0 (0.0)	49 (20.3)	1 (0.4)	0 (0.0)
Pruritus	96 (19.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	16 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alopecia	90 (18.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash	89 (18.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	14 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Back pain	85 (17.6)	8 (1.7)	0 (0.0)	42 (17.4)	2 (0.8)	0 (0.0)
Anemia‡	83 (17.2)	15 (3.1)	0 (0.0)	13 (5.4)	5 (2.1)	0 (0.0)
Decreased appetite	78 (16.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	31 (12.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain in extremity	66 (13.7)	3 (0.6)	0 (0.0)	39 (16.2)	2 (0.8)	0 (0.0)
Hot flush	64 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	41 (17.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviation: AE, adverse event.
 *Neutropenia includes neutropenia, decreased neutrophil count, febrile neutropenia, and neutropenic sepsis.
 †Leukopenia includes leukopenia, decreased white blood cell count, lymphopenia, and decreased lymphocyte count.
 ‡Anemia includes anemia, decreased hemoglobin level, and decreased red blood cell count.

Tabla 4. Monaleesa-3.

EFFECTOS ADVERSOS	Diarrhea	Neutropenia	Aumento AST	Aumento ALT	Eventos tromboembólicos (nº)
MONARCH-2	13.4	26.5	2.3	4.1	9
MONARCH-3	9.5	23.8	3.7	6.4	20
MONALEESA-2	2	55	6	10	2
MONALEESA-3	0.6	53.4	6	8.5	1

Tabla5. Comparativa de los estudios.

	Mediana PLS	Abandono TTO	Reducción de dosis	Muerte	Nº Pacientes cdk+ R/F
MONARCH-2	22.4 meses	15.9	42.9	85	441
MONARCH-3	28.2 meses	19.6	43.4	----	327
MONALEESA-2	25.3 meses	8.1	57.5	50	334
MONALEESA-3	20'5 meses	8.5	37.9	50	484

Tabla 6. Abandono, interrupción y muerte en los distintos estudios.