

ABEMACICLIB

En adyuvancia en cáncer de mama precoz



Ana Ganfornina Andrades¹, Alba Salguero Olid², Emilio Jesús Alegre del Rey³

1. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Punta Europa, Algeciras (Cádiz).

2. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla (Sevilla).

3. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real (Cádiz).

INFORME ABREVIADO¹

Junio 2024

INDICACIÓN APROBADA

Abemaciclib ha sido aprobado en combinación con la hormonoterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama en estadios iniciales, RH+, HER2-, y con afectación ganglionar o elevado riesgo de recidiva (EMA 2022).

Otras opciones terapéuticas utilizadas en esa indicación
• Quimioterapia con antraciclinas/taxanos $\pm$ hormonoterapia con tamoxifeno (pacientes premenopáusicas) o con un inhibidor de la aromatasa (pacientes posmenopáusicas)

INTRODUCCIÓN

Informe anexo, aptdo. 3-4

- Mecanismo de acción:

Abemaciclib es un inhibidor potente y selectivo de las quinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (CDK4 y CDK6). La unión de abemaciclib a estas proteínas impide la progresión de la fase G1 del ciclo celular a la fase S. La inhibición de la síntesis de ADN origina la detención del ciclo celular, provocando como consecuencia la inhibición de la proliferación celular y del crecimiento tumoral.

- Opciones terapéuticas aprobadas o utilizadas habitualmente:

El tratamiento estándar en pacientes diagnosticados de CMP con RH+, HER2- y alto riesgo de recurrencia se basa en el siguiente esquema: neoadyuvancia (QT antraciclinas/taxanos) $\pm$ cirugía + adyuvancia (QT antraciclinas/taxanos $\pm$ HT).

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares. Correspondiente a la tabla 3 del informe completo de Abemaciclib (pág. 8)			
Nombre	Abemaciclib + Tratamiento estándar*	Premenopáusicas: Tratamiento estándar*	Posmenopáusicas: Tratamiento estándar*
Presentación	Neoadyuvancia QT con antraciclinas/taxanos $\pm$ Cirugía +	Neoadyuvancia QT con antraciclinas/taxanos $\pm$ Cirugía +	Neoadyuvancia QT con antraciclinas/taxanos $\pm$ Cirugía +
	Adyuvancia QT con antraciclinas/taxanos	Adyuvancia QT con antraciclinas/taxanos	Adyuvancia QT con antraciclinas/taxanos

¹ En el presente informe se incluyen las citas bibliográficas manteniendo el orden del informe GHEMA completo

	± Abemaciclib + HT con Tamoxifeno o IA	± HT con Tamoxifeno	± HT con IA (anastrozol, letrozol, exemestano)
Indicación aprobada en FT	SI	SI	SI
Eventos adversos	Abemaciclib Diarreas Toxicidad hematológica + Tratamiento estándar	Tratamiento estándar: Antraciclinas: cardiotoxicidad Ciclofosfamida: mielosupresión Paclitaxel: neuropatía Docetaxel: neutropenia Tamoxifeno: ACV y TEV	Tratamiento estándar: Antraciclinas: cardiotoxicidad Ciclofosfamida: mielosupresión Paclitaxel: neuropatía Docetaxel: neutropenia IA: artralgias, mialgias, osteoporosis
Utilización de recursos	QT: tratamiento intravenoso en Hospital de Día Abemaciclib: tratamiento oral dispensación hospitalaria HT: tratamiento oral ambulatorio	QT: tratamiento intravenoso en Hospital de Día HT: tratamiento oral ambulatorio	QT: tratamiento intravenoso en Hospital de Día HT: tratamiento oral ambulatorio
Conveniencia	Administración vía oral e IV	Administración vía oral e IV	Administración vía oral e IV

*Tratamiento estándar: neoadyuvancia ± cirugía + adyuvancia

EFICACIA

[apartado 5 del informe completo](#)

- Variable de mayor relevancia clínica y otras variables importantes

El estudio monarchE es un ensayo clínico fase III, aleatorizado (1:1), abierto y multicéntrico, que analiza la adición de abemaciclib al tratamiento estándar adyuvante, basado en hormonoterapia, en pacientes diagnosticados de cáncer de mama precoz de alto riesgo con RH+, HER2- y ganglios positivos. La cohorte 1 incluyó pacientes con 4 ganglios positivos o 1-3 ganglios positivos y grado histológico igual a tres o tamaño del tumor ≥ 5 cm. La cohorte 2 incluyó pacientes con 1-3 ganglios positivos y Ki-67 $\geq 20\%$. Los pacientes fueron tratados durante 2 años o hasta interrupción por toxicidad inaceptable, abandono o muerte. Se estableció un periodo de tratamiento de 2 años por ser el intervalo de tiempo en el que existe mayor probabilidad de recurrencias en pacientes con cáncer de mama precoz. Tras este período de tiempo, todos los pacientes continuaron con HT durante 5 a 10 años. No se permitió el cruce entre brazos en ningún momento.

La variable principal de eficacia fue la SLEI en la población por ITT (cohorte 1 y 2). Las principales variables secundarias de eficacia fueron la SLEI en pacientes con Ki-67 $\geq 20\%$ (tanto de la población por ITT, como de la cohorte 1), SLED, y SG.

Tabla 2. Variables del ensayo clínico monarchE (NCT03155997). Correspondiente a la tabla 11 del informe completo de Abemaciclib (pág. 13)			
EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI)	Tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera recurrencia ipsilateral, recurrencia local, recurrencia a distancia, muerte atribuible por cualquier causa, cáncer de mama invasivo contralateral o segundo cáncer primario no invasivo de mama; según los criterios STEEP. Todos los pacientes que experimentaron recurrencia local continuaron siendo seguidos por recurrencia a distancia.	Intermedia
Variable secundaria A	Supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED)	Tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera recurrencia a distancia o la muerte por cualquier causa.	Intermedia
Variable secundaria B	Supervivencia global (SG)	Tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.	Final
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable	Seguridad	Evaluación de la incidencia de eventos adversos	Final

secundaria			
------------	--	--	--

Población analizada en el estudio monarchE
• Criterios clave de inclusión: pacientes de ambos sexos (mujeres en cualquier estado menopáusico) de 18 años de edad o más, diagnosticados de carcinoma de mama precoz de alto riesgo con RH positivos y HER2 negativo. Los criterios de alto riesgo fueron presentar cuatro o más ganglios axilares positivos o bien tener de uno a tres ganglios afectados y al menos una de las siguientes características: tamaño del tumor ≥ 5 cm, grado histológico igual a tres o Ki-67 $\geq 20\%$. Los pacientes podían haber recibido hasta 12 semanas de HT previa y debían encontrarse dentro de los 16 meses posteriores a la cirugía. La radioterapia y la quimioterapia (neo)adyuvante previa estaban permitidas, pero no fueron requeridas. • Criterios clave de exclusión: pacientes con adenocarcinoma oculto de mama, enfermedad metastásica o ganglios negativos y, tras la modificación del protocolo inicial, pacientes con cáncer de mama inflamatorio. También se excluyeron los pacientes que habían recibido profilaxis con HT, raloxifeno y/o un inhibidor de CDK4/6, y aquellos con antecedentes de eventos tromboembólicos venosos (TEV).

En cuanto a los resultados de eficacia, en el segundo análisis intermedio (con una mediana de seguimiento de 15,5 meses), abemaciclib mostró un beneficio estadísticamente significativo en la SLEI en la población por ITT frente a la hormonoterapia sola [HR= 0,75 (IC 95% 0,60-0,93), p= 0,0096. Estos resultados se corresponden con una mejora absoluta del 3,5% en la tasa de SLEI a 2 los años.

La SLEI se considera una variable intermedia suficientemente válida para evaluar la eficacia del tratamiento adyuvante puesto que se trata de pacientes con una supervivencia global muy prolongada y difícil de medir, y la progresión por sí misma marca una diferencia relevante para la salud y la calidad de vida de los pacientes en los años sucesivos.

Tanto la SLEI, como la SLED, aunque son variables intermedias per se, condicionan de forma importante la vida del paciente, ya que una recaída supone tener que someterse a una mayor intensidad de tratamiento y revisiones.

En un análisis con una mediana de seguimiento de 27 meses (que era el inicialmente especificado como análisis final), el beneficio de adicionar abemaciclib a la hormonoterapia se mantuvo de manera estadísticamente significativa [HR= 0,70 (IC 95%: 0,59-0,82), p< 0,0001]. Estos resultados se corresponden con una mejora absoluta del 2,7% en la tasa de SLEI a los dos años y del 5,4% a los tres años, y, para la cohorte 1, con una mejora del 3,0 y 5,7% a los 2 y 3 años, respectivamente. El análisis de la cohorte 2 (que representaba al 9% de los pacientes incluidos) no presenta beneficio significativo si se analiza aisladamente. Incluir esta cohorte de pacientes de alto riesgo definida por 1-3 ganglios afectos y marcador Ki $\geq 20\%$ fue una decisión tomada con el estudio ya empezado, modificando el objetivo principal. Estos problemas de validez interna, externa y aplicabilidad son importantes y justifican la decisión reflejada en el EPAR de recomendar la aprobación de abemaciclib en la cohorte 1.

El ensayo monarchE incluyó dos cohortes de pacientes: la cohorte 1 que incluía pacientes con ganglios positivos y factores de alto riesgo (91% del total) y la cohorte 2, minoritaria, y añadida tras una enmienda del protocolo, que incluía pacientes con marcador de riesgo Ki-67 $\geq 20\%$. Aunque la expresión de la indicación aprobada (pacientes con afectación ganglionar o alto riesgo de recidiva) podría incluir a ambas cohortes, incluso a pacientes con ganglios negativos, la indicación hace una referencia al apartado 5.1 de eficacia de la ficha técnica que recoge exclusivamente los resultados de la cohorte 1, en línea con la siguiente afirmación del documento del CHMP: “el uso propuesto para abemaciclib (en el *Assessment report EMA/156033/2022*, página 74/112), en combinación con terapia endocrina, solo cubre el alto riesgo definido por ≥ 4 ganglios linfáticos axilares positivos, o bien 1-3 ganglios positivos y al menos uno de los siguientes criterios: tamaño del tumor ≥ 5 cm o grado histológico 3. Esto corresponde a pacientes de la cohorte 1”.

Por este motivo, en el presente informe se expresan los resultados de la cohorte 1, según el plan estadístico aprobado antes de la inclusión de la primera paciente. Esta cuestión es relevante para considerar el posicionamiento.

Tabla 3. Resultados de eficacia. Referencia: Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). J Clin Oncol. 2020;38(34):3987-98 Harbeck N, Rastogi P, Martin M, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. Ann Oncol. 2021;32(12):1571-81.(13)(14) Correspondiente a la tabla 13 del informe completo de Abemaciclib (pág. 15)					
Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Abemaciclib + HT (N=2808) tasa	HT sola (N= 2829) tasa	Hazard Ratio	Diferencia de tasas*	NNT
Resultado principal:					
SLEI-15,5 meses de seguimiento (2º análisis intermedio, se convierte en final)	92,2% a 2 años	88,7% a 2 años	HR= 0,75 (IC 95%: 0,6-0,93) p= 0,01	3,5%	29
SLEI-27 meses de seguimiento (análisis final especificado inicialmente)	92,7% a 2 años	90% a 2 años	HR= 0,70 (IC 95%: 0,59-0,82) p< 0,0001	2,7%	37
	88,8% a 3 años	83,4% a 3 años		5,4%	19
Resultados secundarios:					
SLED-27 meses de seguimiento	94,1% a 2 años	91,6% a 2 años	HR=0,69 (IC 95%: 0,57-0,83) p< 0,0001	2,5%	40
*Diferencia de tasas obtenidas de las curvas de Kaplan-Meier. La significación en el HR no implica significación en la diferencia de tasas.					

Se han publicado con posterioridad resultados que evalúan la eficacia de abemaciclib en la cohorte 1 a largo plazo. A los 4 años, la mejora absoluta en la tasa de SLEI fue del 6,4% (85,8% [IC 95%: 84,2-87,3] en el grupo de abemaciclib más hormonoterapia frente a 79,4% [IC 95%: 77,5-81,1] en el grupo de hormonoterapia sola)(15). Este beneficio se mantuvo a los 5 años de manera estadísticamente significativa [HR= 0,67 (IC 95%: 0,59-0,76), p< 0,001], con una mejora absoluta en la tasa de SLEI del 7,9% (83,2% [IC 95%: 81,5-84,7] en el grupo de abemaciclib más hormonoterapia frente a 75,3% [IC 95% 73,4-77,2] en el grupo de la hormonoterapia sola)(16).

- Eficacia en subpoblaciones

El análisis de subgrupos se realizó en los grupos de población pre-especificados en protocolo del ensayo, incluyendo los factores de estratificación (quimioterapia previa, estado menopáusico y región geográfica) y determinadas características clínico-patológicas.

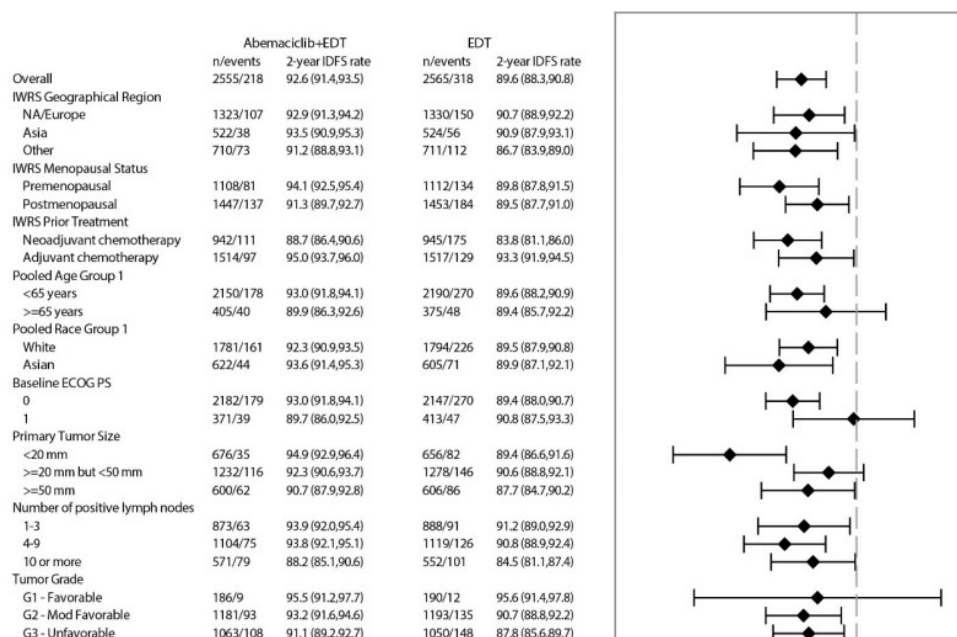


Figura 1. SLEI por subgrupos en la cohorte 1. Análisis de 1 de Abril de 2021. Fuente: EPAR (19).
Correspondiente a la figura 8 del informe completo de Abemaciclib (pág. 22)

El análisis de los subgrupos pre-especificados aplicado a la cohorte 1 mostró resultados consistentes en la mayoría de los subgrupos de pacientes. Se detectaron dos subgrupos con posible interacción: tamaño del tumor primario y estadio funcional. Se aplicó el cuestionario de subgrupos del grupo GÉNESIS(31) para valorar la aplicabilidad de la posible diferencia encontrada en ambos casos.

El subgrupo basado en el tamaño del tumor primario presenta una asociación estadística y plausibilidad posibles y una consistencia dudosa, por lo que en el cuestionario se obtiene una aplicabilidad dudosa, o incluso nula que indica que la aparente diferencia encontrada no debería ser considerada en la clínica. En este caso, además, lo que aportarían los subgrupos sería una posible mayor eficacia (con elevada incertidumbre) en pacientes con tumor < 2 cm. No obstante, las demás pacientes también se beneficiarían. En efecto, el análisis combinado de las pacientes con tumor ≥ 2 cm aporta incluso un beneficio significativo: HR: 0,78 (IC 95%: 0,64-0,95) en análisis combinado con calculadora Metasurv (J. Primo) para metaanálisis de supervivencia; I²= 0%.

En cuanto al estadio funcional (PS 0 vs. 1), un PS 1 implica síntomas que incapacitan para realizar trabajos arduos. La valoración según el cuestionario GÉNESIS (31) daría una aplicabilidad nula: los resultados asumibles para las pacientes con PS 0 o 1 no son diferentes al global del estudio.

Por último, hay que tener en cuenta el posible efecto negativo del uso previo de abemaciclib sobre la eficacia de inhibidores de ciclinas en las pacientes que recaigan. El beneficio de abemaciclib en adyuvancia para la cohorte 1 sería evitar entre un 3,0% (a los dos años) y un 5,7% (a los 3 años) las pacientes que recaen; por otra parte, podría perjudicar el beneficio de utilizar inhibidores de ciclinas en el 11,4% restante (pacientes que recaen de todas formas). Ese beneficio en cáncer avanzado es de 12,5 meses adicionales (diferencia entre medianas de SG en el ensayo de ribociclib(34)). Hay que tener en cuenta, además, que este porcentaje de pacientes que recaen puede aumentar en los años siguientes, mientras que la diferencia, si tomamos como ejemplo lo que ocurrió con trastuzumab a largo plazo en el estudio HERA(35), podría tender a estabilizarse.

La adyuvancia con abemaciclib reduce en 1/3 las pacientes que recaen, pero en los 2/3 restantes, que recaen de todas formas, haber administrado abemaciclib en adyuvancia probablemente implica la

pérdida de una opción terapéutica en cáncer avanzado. En cualquier caso, el balance positivo del beneficio clínico parece adecuado.

- Frente a otras opciones terapéuticas

Otro fármaco que se ha estudiado en esta indicación, aunque no se ha aprobado, es palbociclib (inhibidor CDK4-6). Ha sido estudiado en cáncer de mama precoz con RH positivos y HER2 negativo. Dos ensayos de fase III evaluaron palbociclib combinado con hormonoterapia, sin mostrar beneficio en supervivencia libre de enfermedad invasiva frente a HT sola. El ensayo Penelope-B, que incluyó pacientes de alto riesgo de recaída, fue comparado con el estudio monarchE de abemaciclib para explorar diferencias en el diseño y resultados.

Penelope-B, un estudio doble ciego controlado con placebo, incluyó pacientes con alto riesgo (ganglios positivos, alto grado histológico y enfermedad residual tras quimioterapia neoadyuvante).

Los resultados mostraron que abemaciclib logró una mejora estadísticamente significativa en la SLEI (HR= 0,70; IC 95%: 0,59-0,82; $p < 0,0001$), mientras que palbociclib no (HR= 0,93; IC 95%: 0,74-1,17; $p = 0,525$), con tasas de SLEI a 2 años del 93% para abemaciclib y 88% para palbociclib.

Las diferencias metodológicas incluyen que el 37% de pacientes en monarchE no cumplía la práctica recomendada por la Guía ESMO de quimioterapia con antraciclinas y taxanos, frente al 99% en el estudio Penelope-B. Además, monarchE fue un estudio abierto sin comité evaluador independiente y un tamaño muestral mayor (N=5637) en comparación con los 1250 pacientes del Penelope-B.

SEGURIDAD

Apartado 6 del informe completo

En el ensayo monarchE, los eventos adversos más comunes en el brazo de abemaciclib fueron diarrea, neutropenia y fatiga, mientras que en el brazo control fueron artralgia, sofocos y fatiga. Los eventos adversos graves (grado 3-4) más frecuentes fueron neutropenia y leucopenia en el brazo de abemaciclib, y neutropenia y artralgia en el brazo control.

Se observaron eventos tromboembólicos en el 2,3% de los pacientes con abemaciclib, frente al 0,5% en el control, y enfermedad pulmonar intersticial en el 2,7% y 1,2%, respectivamente. Los eventos adversos de grado ≥ 3 se presentaron en el 45,9% de los pacientes con abemaciclib y en el 12,9% del control. A pesar de esto, no se observó un aumento proporcional en eventos adversos graves.

El 16,6% de los pacientes con abemaciclib abandonó el tratamiento por eventos adversos, en comparación con el 0,8% en el brazo de control. Además, un 68,1% de los pacientes tratados con abemaciclib requirió ajustes de dosis.

Se reportaron 14 muertes en cada brazo, con 11 muertes en el brazo de abemaciclib atribuidas a eventos adversos (diarrea y neumonitis).

Los resultados percibidos por los pacientes fueron similares en ambos grupos, salvo por una mayor incidencia de diarrea en el brazo de abemaciclib. La incidencia detallada de eventos adversos se presenta en la siguiente tabla, con datos de seguridad de 2791 pacientes expuestos al fármaco durante al menos 15 meses.

Tabla 4. Resultados de seguridad. Referencia: Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). J Clin Oncol. 2020;38(34):3987-98. **Correspondiente a la tabla 16 del informe completo de Abemaciclib (pág. 35)**

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Abemaciclib + HT N=2791	HT sola N=2800	Diferencia Riesgo Absoluto* (IC 95%)	P	NNH o NND (IC 95%)
<i>Eventos adversos de cualquier grado con incidencia superior al 10%:</i>					
-Cualquier evento adverso	2731 (97,9%)	2410 (86,1%)	11,8% (10,3 a 13,3)	p<0,05	8 (7,5 a 9,7)
-Diarrea	2294 (82,2%)	199 (7,1%)	75,1% (71,2 a 79,0)	p<0,05	1 (1,3 a 1,4)
-Neutropenia	1246 (44,6%)	141 (5,0%)	39,6% (35,1 a 44,1)	p<0,05	3 (2,3 a 2,9)
-Fatiga	1073 (38,4%)	433 (15,5%)	22,9% (18,4 a 27,4)	p<0,05	4 (3,7 a 5,4)
-Leucopenia	1027 (36,8%)	171 (6,1%)	30,7% (26,1 a 35,3)	p<0,05	3 (2,8 a 3,8)
-Dolor abdominal	948 (34,0%)	227 (8,1%)	25,9% (21,2 a 30,6)	p<0,05	4 (3,3 a 4,7)
-Nauseas	779 (27,9%)	223 (8,0%)	19,9% (15,2 a 24,7)	p<0,05	5 (4,1 a 6,6)
-Anemia	638 (22,9%)	90 (3,2%)	19,7% (14,8 a 24,6)	p<0,05	5 (4,1 a 6,8)
-Artralgia	571 (20,5%)	876 (31,3%)	-10,8% (-15,3 a -6,3)	p<0,05	-9 (-15,9 a -6,5)
-Sofocos	393 (14,1%)	587 (21,0%)	-6,9% (-11,7 a -2,1)	p<0,05	-14 (-46,8 a -8,6)
-Linfopenia	372 (13,3%)	94 (3,4%)	9,9% (4,9 a 14,9)	p<0,05	10 (6,7 a 20,6)
-Trombocitopenia	341 (12,2%)	40 (1,4%)	10,8% (5,8 a 15,8)	p<0,05	9 (6,3 a 17,3)
-Vómitos	455 (16,3%)	117 (4,2%)	12,1% (7,13 a 17,1)	p<0,05	8 (5,9 a 14,0)
-Estreñimiento	288 (10,3%)	142 (5,1%)	5,2% (0,2 a 10,2)	p<0,05	19 (9,8 a 631,25)
-Infecciones respiratorias superiores	285 (10,2%)	214 (7,6%)	2,6% (2,4 a 7,6)	p<0,05	38 (13,2 a 41,8)
-Infecciones urinarias	284 (10,2%)	170 (6,1%)	4,1% (-0,9 a 9,1)	ns	-
-Disminución del apetito	312 (11,2%)	54 (1,9%)	9,3% (4,3 a 14,4)	p<0,05	11 (7,0 a 23,5)
-Dolor de cabeza	482 (17,3%)	359 (12,8%)	4,5% (-0,3 a 9,3)	ns	-
-Tos	337 (12,1%)	193 (6,9%)	5,2% (0,2 a 10,2)	p<0,05	19 (9,81 a 478,7)
-Linfedema	285 (10,2%)	208 (7,4%)	2,8% (-2,2 a 7,8)	ns	-
<i>Eventos adversos de cualquier grado con incidencia inferior al 10%:</i>					
-Aumento aspartato aminotransferasa	257 (9,2%)	106 (3,8%)	5,4% (0,3 a 10,5)	p<0,05	19 (9,6 a 305,8)
-Aumento alanina aminotransferasa	265 (9,5%)	119 (4,3%)	5,2% (0,1 a 10,3)	p<0,05	19 (9,7 a 795,2)
-Alopecia	254 (9,1%)	53 (1,9%)	7,2% (2,1 a 12,3)	p<0,05	14 (8,1 a 47,6)
-Tromboembolismo venoso	63 (2,3%)	14 (0,5%)	1,8% (-3,4 a 7,0)	ns	-
-Enfermedad pulmonar intersticial	75 (2,7%)	33 (1,2%)	1,5% (-3,7 a 6,7)	ns	-
<i>Eventos adversos Grado ≥ 3 con incidencia >1%:</i>					
-Diarrea	219 (7,8%)	6 (0,2%)	7,6% (2,6 a 12,6)	p<0,05	13 (7,9 a 39,1)
-Neutropenia	546 (19,6%)	23(0,8%)	18,8% (13,8 a 23,7)	p<0,05	5 (4,2 a 7,2)
-Fatiga	80 (2,9%)	4(0,1%)	2,8% (-2,0 a 7,6)	ns	-
-Leucopenia	317 (11,4%)	11 (0,4%)	11% (5,9 a 16,1)	p<0,05	9 (6,2 a 17,0)
-Dolor abdominal	39 (1,4%)	9 (0,3%)	1,1% (-4,0 a 6,2)	ns	-
-Anemia	57 (2%)	10 (0,4%)	1,6% (-3,7 a 7,0)	ns	-
-Linfopenia	151 (5,4)	13 (0,5%)	4,9 (-0,4 a 10,2)	ns	-
-Trombocitopenia	36 (1,3%)	4 (0,1%)	1,2% (-3,6 a 6,0)	ns	-
-Aumento alanina aminotransferasa	77 (2,8%)	19 (0,7%)	2,1% (-3,2 a 7,4)	ns	-
(*)Diferencia de Riesgo Absoluto y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p < 0,05					

CONVENIENCIA

Apartado 8 del informe completo

Abemaciclib se administra por vía oral dos veces al día en combinación con HT. En mujeres pre o perimenopáusicas, la hormonoterapia con IA se debe combinar con un agonista de la LHRH. Esto supone un régimen de tratamiento sencillo y cómodo para la paciente, pero con una gran influencia de la adherencia en la eficacia del tratamiento.

Se trata de un medicamento de dispensación hospitalaria a pacientes externos, por lo que no supone costes directos sanitarios adicionales a los del medicamento al no requerir atención en Hospital de Día.

La alternativa en este contexto podría ser la combinación de otro inhibidor de ciclinas con hormonoterapia u hormonoterapia sola, por lo que el tratamiento con abemaciclib no implica una mejora en la conveniencia del tratamiento.

BENEFICIO CLÍNICO /INCERTIDUMBRE

El beneficio de abemaciclib más hormonoterapia en términos de SLEI fue estadísticamente significativo (HR= 0,68; IC 95%: 0,57-0,81 en la cohorte 1, $p < 0,0001$; y HR= 0,70; IC 95%: 0,59-0,82; $p < 0,0001$, en la población total) con una mediana de seguimiento de 27 meses, momento en el cual el 90% de los pacientes incluidos en el estudio habían completado o interrumpido el tratamiento.

A los dos años, la tasa de SLEI para la cohorte 1 fue del 92,6% en el brazo de abemaciclib y del 89,6% en el brazo sin abemaciclib (mejora absoluta del 3,0%), y la tasa de SLED fue del 94,1% en el grupo de abemaciclib frente al 91,2% del grupo de hormonoterapia sola (mejora del 2,9%). A los tres años, la tasa de SLEI fue del 88,6% en el brazo de abemaciclib y del 82,9% en el otro brazo (mejora del 5,7%), y la tasa de SLED fue del 90,2% en el brazo de abemaciclib y del 85,7% en el brazo sin abemaciclib (mejora del 4,5%). Sin embargo, esta estimación a 3 años debe interpretarse con cautela debido al número limitado de pacientes (281 pacientes en riesgo de recaída en el grupo de abemaciclib y 275 pacientes en el grupo de hormonoterapia sola).

Con posterioridad se han publicado estudios que evalúan la eficacia de abemaciclib en la cohorte 1 a largo plazo. A los 4 años, la mejora absoluta en la tasa de SLEI fue del 6,4% (85,8% [IC 95%: 84,2-87,3] en el grupo de abemaciclib más hormonoterapia frente a 79,4% [IC 95%: 77,5-81,1] en el grupo de la hormonoterapia sola)(15). Este beneficio se mantuvo a los 5 años de manera estadísticamente significativa [HR= 0,67 (IC 95%: 0,59-0,76), $p < 0,001$], con una mejora absoluta en la tasa de SLEI del 7,9% (83,2% [IC 95%: 81,5-84,7] en el grupo de abemaciclib más hormonoterapia frente a 75,3% [IC 95%: 73,4-77,2] en el grupo de la hormonoterapia sola) (16).

Una limitación relevante del ensayo es que se trata de un estudio abierto que no cuenta con un comité de evaluación independiente. Por tanto, los resultados deben ser interpretados con precaución ya que no se puede excluir el sesgo del investigador. Además, las medianas de seguimiento (15 meses para el análisis intermedio y 27 meses para el análisis final) son cortas en el contexto de la adyuvancia en el CMP.

Se aplicó el formulario 1 de la escala de beneficio clínico ESMO-MCBS v1.1(30) obteniendo una clasificación de “categoría A” y, por tanto, un beneficio clínico relevante, con una mejora estadísticamente significativa de la SLEI (variable primaria de eficacia). Se ha establecido que las categorías A y B de la escala A-B-C indican un beneficio sustancial.

En esta misma indicación, abemaciclib y palbociclib (estudio Penélope-B(23) en adyuvancia en pacientes de alto riesgo) presentaron resultados dispares, sin eficacia con el segundo medicamento. La validez interna del ensayo pivotal de palbociclib es superior por el enmascaramiento. En cuanto a la validez externa, el estudio de palbociclib exigió la neoadyuvancia como criterio de inclusión, mientras que en el estudio de abemaciclib muchas pacientes no la habían recibido. No obstante, el análisis de subgrupos mostró la solidez del beneficio de abemaciclib también en aquellas pacientes que habían recibido tratamiento neoadyuvante, que habían sido aquellas con mayor riesgo.

En cuanto a la estrategia global del tratamiento del cáncer de mama, hay que tener en cuenta el posible efecto negativo del uso de abemaciclib en adyuvancia sobre la eficacia de iCDK4,6 en las pacientes que recaigan de todas formas. Mientras que la adyuvancia con abemaciclib evitaría entre un 3,0% y un 5,7%

de pacientes que recaen y les podría aportar una larga supervivencia, por otra parte, podría perjudicar el beneficio los iCDK4,6 (aproximadamente un año de SG) en el 11,4% restante(34) que recaen de todas formas. El porcentaje de pacientes que recaen podría seguir aumentando en los años siguientes. A pesar de ello, el balance de beneficio favorable parece mantenerse.

EVALUACIÓN ECONÓMICA

Apartado 7 del informe completo

- Costes

Para calcular el coste, se ha utilizado la duración (2 años) del tratamiento adyuvante con abemaciclib especificada en el protocolo del ensayo monarchE(13,14).

Tabla 5. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a la alternativa. Correspondiente a la tabla 17 del informe completo de Abemaciclib (pág. 38)		
Presentación	Abemaciclib + HT Verzenios® 50, 100 y 150 mg envase de 56 comprimidos	HT sola Tamoxifeno/IA
Precio unitario (PVL+IVA)*	61,5€	Coste HT
Posología	150 mg dos veces al día	-
Coste día	123€	-
Coste tratamiento/mes	3.739,2€	-
Duración tratamiento	24 meses	-
Coste tratamiento completo	89.740,8€ + coste HT	Coste HT
Coste incremental**	+89.740,8€	Terapia de referencia
*Incluido el descuento del 7,5% aplicable según RDL 8/2010		
**Diferencia de coste global respecto a la terapia de referencia		

- Coste eficacia incremental (estimación preliminar)

Los cálculos se han realizado empleando la tasa de la variable principal SLEI a los 2 años y 3 años del tratamiento en la cohorte 1:

- Con menos incertidumbre a los 2 años por incluir más pacientes en riesgo de desarrollar el evento. El beneficio es del 3,0% (NNT=33).
- Con una determinación más a largo plazo, a los tres años, aunque con pocos pacientes a riesgo y, por tanto, con elevada incertidumbre. El beneficio es del 5,7% (NNT=18)

Según los datos del estudio monarchE(13,14) y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que evite una recurrencia de la enfermedad, el coste adicional estimado es de 2.961.446€ tomando la diferencia a los 2 años y de 1.615.334€ tomando la diferencia a los 3 años.

Se realizó un **análisis de sensibilidad** suponiendo una posible reducción del 46,5% en el precio de adquisición de abemaciclib.

Tabla 6. Coste Eficacia Incremental (CEI). Variables binarias. Análisis de sensibilidad con descuentos. Correspondiente a la tabla 19 del informe completo de Abemaciclib (pág. 39)					
Medicamento que se evalúa	Variable evaluada	Medicamento con que se compara	NNT	Coste incremental	CEI
Abemaciclib + HT	SLEI a 2 años	HT sola	33	48.007,7€	1.584.254€/ paciente sin recurrencia de la enfermedad
Abemaciclib + HT	SLEI a 3 años	HT sola	18	48.007,7€	864.139€/ paciente sin recurrencia de la enfermedad

Según los datos del estudio monarchE(13,14) y el coste del tratamiento basado en el análisis de sensibilidad, por cada paciente adicional que evite una recurrencia de la enfermedad, el coste adicional estimado sería de 1.584.254€ tomando la diferencia de SLEI a los 2 años y de 864.139€ tomando la diferencia a los 3 años.

- Impacto presupuestario (estimación preliminar)

En España, la incidencia de cáncer de mama es de 34.500 nuevos casos según datos de 2022(5). Se estima que el 90% de estos pacientes serán operables en el momento del diagnóstico, y que un 70% presentará y HER2, resultando en unos 21.735 pacientes anuales con cáncer de mama precoz. Tras el tratamiento neoadyuvante, aproximadamente un 40-60% alcanzan una respuesta patológica completa. Asumiendo que el 50%(24) de los pacientes restantes tienen un alto riesgo debido a la presencia de enfermedad residual, se estiman 10.868 candidatos anuales a tratamiento con abemaciclib en España.

En un hospital medio que cubre un área de 220.000 habitantes (de una población nacional de 47.326.687 en 2021) (47), se calculan aproximadamente 160 nuevos casos de cáncer de mama anuales. De estos, se estima que unos 101 pacientes serían operables y con cáncer de mama precoz RH+ y HER2-. Suponiendo que el 50% de estos pacientes presentan un alto riesgo, aproximadamente 51 serían candidatos a tratamiento con abemaciclib.

Realizando esta misma extrapolación para Andalucía, con una población de 8.500.808 habitantes(48), se estima que el número de pacientes que recibirían tratamiento con abemaciclib en adyuvancia sería de aproximadamente 1.952.

Los resultados basados en el análisis de sensibilidad del apartado anterior son los siguientes:

Tabla 7. Estimación del impacto económico a nivel nacional, autonómico y local. Análisis de sensibilidad con descuentos. Correspondiente a las tablas 21, 23 y 25 del informe completo de Abemaciclib (pág. 40-41)				
Nº anual de pacientes	Coste incremental/paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia SLEI a los 2 y 3 años
10.868 pacientes a nivel estatal	48.007,7€	33	521.747.684€€	329 pacientes sin recaída a los 2 años
		18		603 pacientes sin recaída a los 3 años
51 pacientes a nivel hospitalario	48.007,7€	33	2.448.392,7€	1 paciente sin recaída a los 2 años
		18		3 pacientes sin recaída a los 3 años
1.952 pacientes a nivel andaluz	48.007,7€	33	93.711.030€	59 pacientes sin recaída a los 2 años
		18		108 pacientes sin recaída a los 3 años

Este análisis económico es una aproximación puesto que se ha realizado desde el punto de vista del Sistema Nacional de Salud y solo se han tenido en cuenta los costes directos del medicamento a administrar. No se han considerado los costes indirectos sanitarios (consumo de servicios sanitarios a lo largo de los años de vida ganados como consecuencia del tratamiento recibido con abemaciclib). Por otra parte, habría que tener en cuenta el ahorro que supone evitar la recaída en un 3,0-5,7% de los pacientes: costes de la atención sanitaria incluyendo costes de seguimiento y del tratamiento (con hormonoterapia e inhibidores de ciclinas en primera línea y quimioterapia cuando las pacientes muestren refractariedad al tratamiento hormonal, incluyendo taxanos/antraciclinas, capecitabina, eribulina, etc).

POSICIONAMIENTO

D-2. SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas.

Por tanto, abemaciclib se incluye para adyuvancia de pacientes con cáncer de mama de alto riesgo, definido por la presencia de ganglios positivos y una de estas tres condiciones de riesgo (cohorte 1):

- Tumor de 5 cm o más
- Grado histológico 3 (escasamente diferenciado)
- 4 o más ganglios afectados

Los pacientes deben encontrarse dentro de los 16 meses posteriores a la cirugía. La máxima duración del tratamiento será de 2 años, o hasta que se presente progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Además, deben comprobarse los criterios de inicio antes de empezar el tratamiento.

El seguimiento se centrará en los criterios de toxicidad y la detección de posibles recaídas mediante revisión analítica, clínica y de imagen, así como en la retirada del tratamiento a los 2 años.

LAS CLAVES

- **Definición de pacientes con cáncer de mama de alto riesgo:** presencia de ganglios positivos y una de estas tres condiciones de riesgo (cohorte 1): tumor de 5 cm o más, grado histológico 3 (escasamente diferenciado), 4 o más ganglios afectados.
- **Aprobación de abemaciclib en la cohorte 1.** El motivo se indica a continuación:

El ensayo monarchE incluyó dos cohortes de pacientes: la cohorte 1 (91% del total) que incluía pacientes con ganglios positivos y factores de alto riesgo y la cohorte 2, minoritaria y añadida tras una enmienda del protocolo, que incluía pacientes con marcador de riesgo Ki-67 $\geq$ 20%. Aunque la expresión de la indicación aprobada (pacientes con afectación ganglionar o alto riesgo de recidiva) podría incluir a ambas cohortes, incluso a pacientes con ganglios negativos, la indicación hace una referencia al apartado 5.1 de eficacia de la ficha técnica que recoge exclusivamente los resultados de la cohorte 1, en línea con esta afirmación del documento del CHMP: “el uso propuesto para abemaciclib (en el *Assessment report EMA/156033/2022* página 74/112), en combinación con terapia endocrina, solo cubre el alto riesgo definido por $\geq$ 4 ganglios linfáticos axilares positivos, o bien 1-3 ganglios positivos y al menos uno de los siguientes criterios: tamaño del tumor $\geq$ 5 cm o grado histológico 3. Esto corresponde a pacientes de la cohorte 1”.

Siglas utilizadas, bibliografía y declaración de intereses: en el informe completo.