

Abemaciclib: efectividad y seguridad en la práctica clínica habitual en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico

SÁNCHEZ-RUBIO F.¹, SERNA-SERRANO B.¹, GARCÍA-NIETO S.², VILLENA-MACIÁ E.², RIESCO-MONTES B.³, ALDAZ-FRANCÉS R.⁴

1 Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital General de Villarrobledo, Albacete, España

2 Servicio de Oncología Médica, Hospital General de Villarrobledo, Albacete, España

3 Servicio de Oncología Médica, Hospital General Universitario de Albacete, Albacete, España

4 Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital General Universitario de Albacete, Albacete, España

Fecha de recepción: 30/01/2025 Fecha de aceptación: 03/03/2025

DOI: : <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000500001>

RESUMEN

Objetivo: evaluar la efectividad y seguridad de abemaciclib en combinación con terapia endocrina en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HR+/HER2-, en la práctica clínica habitual.

Método: estudio multicéntrico observacional, descriptivo y retrospectivo (abril 2019 - julio 2024). Se recogieron variables clínico-patológicas, de efectividad y toxicidad.

Resultados: se incluyeron 60 pacientes, todas mujeres, con una edad media de 58,2 años ($DE \pm 13,3$), el 71,7% postmenopáusicas y el 91,7% en estadio IV al inicio del tratamiento. Todas iniciaron tratamiento con abemaciclib a dosis plenas (150 mg/12h) por vía oral y el 36,7% lo hizo como primera línea de tratamiento. Para el resto, la media de líneas terapéuticas previas recibidas fue de 1,1 ($DE \pm 0,4$), incluyendo hormonoterapia (100%) y quimioterapia (58,3%). La mediana de tiempo en tratamiento fue de 18,6 meses (RIQ: 8,1-32,4) y la de seguimiento de 20,5 meses (RIQ: 10-33). La mediana de SLP fue de 32,3 meses (IC 95%: 23,2-40,1) y la mediana de SG fue de 34,2 meses (IC 95%: 32,3-NA). La TRO fue del 30%: 3 el 5% consiguieron respuesta completa, el 25% respuesta parcial, el 31,7% mantienen enfermedad estable y el 38,3% progresaron; de las que el 36,7% fueron exitos. El 96,7% de las pacientes presentó algún evento adverso, siendo el 30% de gravedad ≥ 3 . El 51,7% experimentó reducción de dosis y 6 pacientes suspendieron el tratamiento de forma definitiva por toxicidad.

Conclusiones: abemaciclib en combinación con terapia endocrina, ha confirmado en nuestra muestra de estudio datos favorables de efectividad. La seguridad fue aceptable y manejable.

Palabras clave: cáncer de mama metastásico, abemaciclib, inhibidor de quinasas dependientes de ciclinas, terapia endocrina, efectividad, seguridad.

Abemaciclib: effectiveness and safety in routine clinical practice in patients with locally advanced or metastatic breast cancer

ABSTRACT

Objective: to evaluate the effectiveness and safety of abemaciclib in combination with endocrine therapy in patients with locally advanced or metastatic breast cancer with HR+/HER2-, in routine clinical practice.

Method: multicenter observational, descriptive and retrospective study (April 2019 - June 2024). Clinicopathological, effectiveness and toxicity variables were collected.

Results: 60 patients were included, all women, with a mean age of 58,2 years ($SD \pm 13,3$), 71,7% being postmenopausal and 91,7% had stage IV at the beginning of treatment. All started treatment with abemaciclib 150 mg every 12 hours orally, receiving 36,7% as the first line of treatment. For the rest, the mean number of previous therapeutic lines received was 1,1 ($SD \pm 0,4$), including hormone therapy (100%) and chemotherapy (58,3%). The median time in treatment was 18,6 months (IQR: 8,1-32,4) and the follow-up time was 20,5 months (IQR: 10-33). Median PFS was 32,3 months (95% CI: 23,2-40,1) and median OS was 34,2 months (95% CI: 32,3-NR). The ORR was 30%: 5% achieved a complete response, 25% a partial response, 31,7% maintained stable disease and 38,3% progressed; of which 36,7% have been death. 96,7% of patients presented any adverse event, being 30% severity ≥ 3 . 51,7% experienced a reduction in the initial dose and 6 patients had to permanently suspend treatment due to toxicity.

Conclusions: abemaciclib in combination with endocrine therapy has confirmed favorable effectiveness data in our study sample, with clinical benefit in 61,7% of patients. Safety was acceptable, manageable and in accordance with what is described in the literature.

Keywords: metastatic breast cancer, abemaciclib, cyclin-dependent kinase inhibitor, endocrine therapy, effectiveness, safety.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama sigue siendo la principal causa de muerte en mujeres, tanto en España como a nivel mundial. Aproximadamente, el 70% de todos los cánceres de mama diagnosticados son del subtipo luminal, con receptores hormonales positivos (HR+) y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 negativo (HER2-)¹. Estos se caracterizan porque las células del tumor crecen por la acción de dos tipos de hormonas, los estrógenos y la progesterona. Su expresión confiere mejor pronóstico que otros subtipos a corto plazo, ya que las pacientes van a responder a la terapia endocrina u hormonoterapia; que es capaz de anular la expresión de las hormonas directamente o bloquear su acción haciendo que se detenga el crecimiento del tumor; por ello estos tumores también se denominan hormonosensibles.

En este sentido, tradicionalmente, el tratamiento para este subtipo de cáncer se basaba en la terapia endocrina en monoterapia; sin embargo, la mayoría de las pacientes acaban desarrollando con el tiempo una resistencia primaria o eventualmente secundaria a la hormonoterapia. Afortunadamente, en los últimos años gracias al desarrollo de las terapias dirigidas, se han incorporado al arsenal terapéutico los fármacos inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (CDK): abemaciclib, palbociclib y ribociclib. Gracias a su mecanismo de acción, estos fármacos bloquean unas proteínas denominadas CDK 4 y 6, que son precisamente las responsables del crecimiento de las células tumorales y que están implicadas en la resistencia a la hormonoterapia. La adición de un fármaco inhibidor de CDK a la terapia endocrina, se ha convertido en el estándar de tratamiento actual plenamente aceptado en primera línea de tratamiento para los tumores de mama luminales localmente avanzados o metastásicos².

Los 3 fármacos inhibidores de CDK comparten esta indicación terapéutica en ficha técnica³⁻⁵ gracias a los resultados obtenidos en sus ensayos clínicos de fase III frente a placebo: el MONARCH-3⁶ para abemaciclib, con una mediana de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) de 28,18 meses vs 14,76 meses (HR: 0,54; IC 95%: 0,418-0,698; p = 0,000002; el PALOMA-2⁷ para palbociclib, con una mediana de SLP de 27,6 meses vs 14,5 meses (HR 0,563; p < 0,0001); y los MONALEESA-2⁸ y MONALEESA-7⁹ para ribociclib, con una mediana de SLP de 25,3 meses vs 16,0 meses (IC 95%: 13,4-18,2) y de 23,8 meses vs 13,0 meses (HR: 0,55; IC 95%: 0,44-0,69; p < 0,0001), respectivamente. Todo estos estudios pivota-

mostraron que, los fármacos inhibidores de CDK en combinación con la terapia endocrina en primera línea de tratamiento, consiguen aumentar las tasas de supervivencia de las pacientes, en comparación con la terapia endocrina en monoterapia.

Hasta la fecha, no existen ensayos clínicos de comparación directa entre los 3 fármacos inhibidores de CDK. Sin embargo, sí que se han publicado varios metaanálisis y estudios indirectos que sugieren que su eficacia es equivalente, sin que se haya podido demostrar la superioridad de uno sobre otro, y aunque demuestren un perfil de toxicidad diferente, para todos es manejable¹⁰⁻¹³. Sin embargo, quizá no deberían hacerse análisis comparativos directos entre los datos de los diferentes ensayos clínicos, ya que las características y los criterios de inclusión de las pacientes en los estudios pivota-les fueron muy dispares¹⁴.

Para valorar la eficacia y seguridad de abemaciclib se diseñaron los ensayos clínicos pivota-les englobados en el programa MONARCH: los MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3, en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico; y el MonarchE, para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama en estadios iniciales. Todos están resumidos y publicados en los Informes de Posicionamiento Terapéutico del fármaco^{15,16}.

En el contexto de la enfermedad avanzada o metastásica, el estudio pivotal MONARCH 1¹⁷, fue diseñado para pacientes previamente tratadas; el estudio pivotal MONARCH 2¹⁸, fue diseñado para pacientes con resistencia primaria o secundaria al tratamiento hormonal (en primera línea de enfermedad metastásica en situación de hormonorresistencia primaria o secundaria, en neo/adyuvancia, y en segunda línea de enfermedad metastásica en situación de hormonorresistencia primaria o secundaria para enfermedad metastásica); y el estudio pivotal MONARCH 3⁶, fue diseñado para las pacientes que no habían recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada.

En este sentido, recientemente se han publicado los resultados actualizados de supervivencia de los ensayos pivota-les MONARCH 2 y MONARCH 3. Abemaciclib ha demostrado mejorar la Supervivencia Global (SG) de las pacientes, tanto en el estudio pivotal de fase 3 MONARCH 2¹⁹, con una mediana de seguimiento de 47,7 meses, de forma estadísticamente significativa; como en el estudio pivotal de fase 3 MONARCH 3²⁰, con una mediana de seguimiento de 97,2 meses, aunque de forma estadísticamente no

significativa. Además, abemaciclib también ha demostrado un perfil de seguridad constante y generalmente con eventos adversos (EA) manejables en todos los ensayos clínicos (MONARCH 2, MONARCH 3 y monarchE)¹⁹⁻²¹.

Tras realizar una búsqueda bibliográfica, hemos encontrado limitados estudios publicados en vida real con los 3 fármacos inhibidores de CDK. No existe hasta la fecha ningún estudio publicado con abemaciclib o ribociclib, sin embargo, sí que existen varios estudios españoles publicados con palbociclib utilizado en la práctica clínica habitual²²⁻²⁴.

El objetivo de nuestro estudio es evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento con abemaciclib en combinación con terapia endocrina en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HR+/HER2-, en la práctica clínica habitual.

MÉTODOS

Estudio multicéntrico, donde participaron un hospital de tercer nivel y otro hospital comarcal de una misma provincia, observacional, descriptivo y retrospectivo, que incluyó a todas las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama HR+/HER- localmente avanzado o metastásico, que recibieron abemaciclib en combinación con terapia endocrina desde abril de 2019 hasta julio de 2024, tanto en primera línea de tratamiento, como tras la progresión a la terapia endocrina inicial. Consecuentemente, se excluyeron del estudio aquellas pacientes que recibieron abemaciclib en adyuvancia.

Se diseñó un cuaderno de recogida de datos (CRD) común en una hoja de cálculo de Excel® (versión 2005). A cada paciente se le asignó un código aleatorio para anonimizar su filiación correspondiente. Se recogieron variables clínico-patológicas, de efectividad y de seguridad:

- Variables clínico-patológicas: sexo, edad, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status, estado menopáusico, estadio al inicio del tratamiento, extensión de enfermedad (localización de metástasis al inicio del tratamiento), terapia endocrina concomitante, terapia endocrina y/o quimioterapia previa, y número de líneas de tratamiento previamente recibidas.

- Variables de efectividad: dosis y pauta inicial de tratamiento con abemaciclib, fecha inicio-fin del tratamiento con abemaciclib, necesidad de reducción de dosis, y fecha de fin de seguimiento. Todas

las variables en términos de efectividad se clasificaron según los criterios RECIST 1.1¹⁵. Nuestras variables principales del estudio fueron la SLP y la SG. Otra variable secundaria fue la Respuesta Patológica completa (RPc), definida como la mejor respuesta obtenida medida mediante Tomografía de Emisión de Positrones asociada a Tomografía Axial Computarizada (PET/TAC) o TAC. La RPc se clasificó en 4 grupos: Respuesta Completa metabólica (RC), Respuesta Parcial metabólica (RP), Enfermedad Estable (EE) y progresión. Se definió la Tasa de Respuesta global Objetiva (TRO) como la suma de RC y RP, y la tasa de pacientes que obtuvieron beneficio clínico como la suma de RC, RP y EE.

- Variables de seguridad: toxicidad durante el tratamiento, abandono del tratamiento por toxicidad y exitus. El tipo y grado de toxicidad se evaluó según los criterios del National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events más reciente (NCI CTCAE v5.021). Los EA graves detectados se notificaron a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFH-V) mediante el formulario de "tarjeta amarilla".

La selección de pacientes y la recogida de las variables se realizó a través del módulo de Dispensación de Pacientes Externos (DPE) del Servicio de Farmacia y de la historia clínica electrónica, que son aplicaciones informáticas comunes en ambos hospitales. Los datos recogidos fueron tratados según la ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos y Personales y Garantía de los Derechos Digitales. Al tratarse de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo y anonimizado, se solicitó al Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) de la provincia una dispensa para el requisito de obtención del consentimiento informado de las pacientes. Se obtuvo un Dictamen favorable del CEIm a fecha 26 de julio de 2022 (Código CEIm: 2022-078 (EOm)-Retrospectivo). También se ha solicitado la inclusión del estudio dentro del Registro Español de estudios clínicos (REec) para la publicación de información sobre los estudios observacionales con medicamentos que exige la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

Análisis estadístico

Las variables categóricas se representaron con frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas con distribución normal, se representaron con la media como medida de tendencia central y la desviación estándar (DE) como medida de dispersión; y las de distribución asimétrica con la mediana

y rango intercuartílico (RIQ) o intervalo de confianza (IC 95%). El análisis de supervivencia se realizó mediante el método Kaplan- Meier. El análisis estadístico se realizó con el software estadístico SPSS® v24.0 y R v4.0.1. Se consideró como nivel de significación estadística $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 60 pacientes en el estudio, cuyas características clínico-patológicas al inicio del tratamiento con abemaciclib se describen en la Tabla 1.

Todas las pacientes iniciaron tratamiento con abemaciclib 150 mg cada 12 horas por vía oral de manera ininterrumpida. La mediana de tiempo en tratamiento fue de 18,6 meses (RIQ: 8,1-32,4) y la mediana de tiempo de seguimiento fue de 20,5 meses (RIQ: 10-33).

Los resultados de efectividad se describen en la Tabla 2.

Las curvas de Kaplan-Meier de SLP y SG se muestran en la Figura 1.

Respecto a la seguridad, el 96,7% de las pacientes presentó algún EA de cualquier grado durante el tratamiento con abemaciclib, siendo el 30% de gravedad igual o superior a 3. El 51,7% de las pacientes experimentaron reducción de la dosis inicial debido a algún EA, y 6 pacientes tuvieron que suspender el tratamiento de forma definitiva por toxicidad. En la Tabla 3 se describen los EA, así como su gravedad según los criterios NCI CTCAE v5.021.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se han analizado los datos en vida real del tratamiento con abemaciclib en combinación con terapia endocrina en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HR+/HER2-, confirmándose en nuestra población los resultados de efectividad y los datos de seguridad comparables, con respecto a los reportados en los ensayos clínicos pivotaes^{6,18}.

Nuestra muestra está formada por una población heterogénea que agrupa y combina características de cada uno de los estudios pivotaes: pacientes con resistencia primaria o secundaria al tratamiento hormonal (MONARCH 2) junto con pacientes que no habían recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada (MONARCH 3). Además, se incluyen a todas las pacientes independientemente del estado menopáusico: las pre/perimenopáusicas, solo presentes en el MONARCH 2, y las postmeno-

Tabla 1. Características clínico-patológicas de las pacientes

Variable	n (%)
Sexo	
Mujer	60 (100%)
Edad	
media ($\pm$ DE)	58,2 ($\pm$ 13,3)
< 65 años	43 (71,7%)
$\geq$ 65 años	17 (28,3%)
ECOG performance status	
0	26 (43,3%)
1	24 (40%)
2	10 (16,7%)
Estado menopáusico	
Peri/premenopausia	17 (28,3%)
Menopausia	43 (71,7%)
Estadio	
III	5 (8,3%)
IV	55 (91,7%)
Extensión de enfermedad	
Enfermedad localmente avanzada	6 (10%)
Metástasis óseas	18 (30%)
Metástasis viscerales	14 (23,3%)
Cutáneas	2 (14,3%)
Ganglionares	6 (42,9%)
Hepáticas	3 (21,4%)
Pulmonares	1 (7,1%)
Sistema Nervioso Central	2 (14,3%)
Metástasis óseas + viscerales	22 (36,7%)
Terapia endocrina concomitante con abemaciclib	
Tamoxifeno	6 (10%)
Inhibidor de aromatasa	38 (63,3%)
Fulvestrant	16 (26,7%)
Terapia endocrina previa	
Sí	38 (63,3%)
No	22 (36,7%)
Líneas de tratamiento previas	
nº de líneas previas recibidas, media ($\pm$ DE)	1,1 ($\pm$ 0,4)
Hormonoterapia	38 (63,3%)
Adyuvancia/Neoadyuvancia	28 (63,6%)
Enfermedad metastásica	16 (36,4%)
Quimioterapia	35 (58,3%)
Adyuvancia/Neoadyuvancia	34 (97,1%)
Enfermedad metastásica	1 (2,9%)

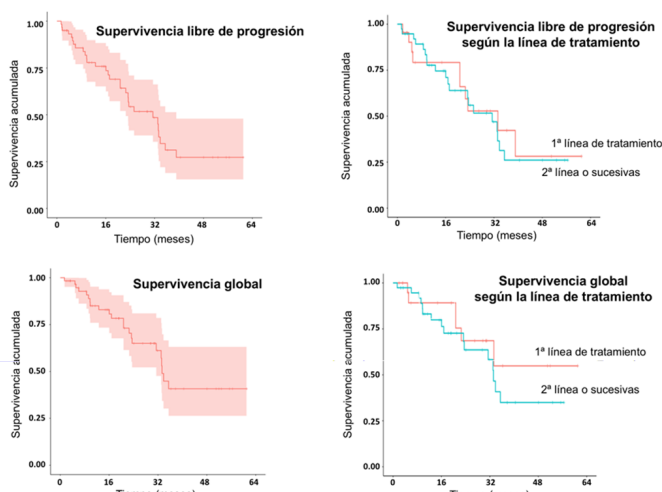
DE: Desviación Estándar;

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Tabla 2. Resultados de efectividad

SLP (meses)	
nº de eventos (%)	23 (38,3%)
mediana (IC 95%), meses	32,3 (23,2-40,1)
mediana (IC 95%) en 1ª línea de tratamiento, meses	34,2 (21,3-NA)
mediana (IC 95%) en 2ª línea o sucesivas, meses	32,3 (17,7-NA)
significación	p = 0,39
SG (meses)	
nº de exitus (%)	22 (36,7)
mediana (IC 95%), meses	34,2 (32,3-NA)
mediana (IC 95%) en 1ª línea de tratamiento, meses	NA (23,1-NA)
mediana (IC 95%) en 2ª línea o sucesivas, meses	34,1 (24,2-NA)
significación	p = 0,8
RPC, n (%)	
RC	3 (5%)
RP	15 (25%)
EE	19 (31,7%)
TRO (RC + RP)	18 (30%)
Beneficio clínico (RC + RP + EE)	37 (61,7%)

EE: enfermedad estable; IC: intervalo de confianza; NA: no alcanzada; RC: respuesta completa; RIQ: rango intercuartílico; RP: respuesta parcial; RPC: respuesta patológica completa; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TRO: tasa de respuesta global objetiva

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de SLP y SG

paúsicas, presentes tanto en el MONARCH 2 como en el MONARCH 3.

En cuanto a las características de las pacientes, el 100% de nuestra población fue de sexo femenino con una media de edad que coincidió con la de las cohortes de los estudios pivotaes (59 y 62 años, respectivamente). Encontramos variabilidad respecto al estado menopáusico, encontrándose en nuestra muestra un mayor porcentaje de mujeres pre/perimenopáusicas (28,3%), lo que condicionó la terapia endocrina concomitante con tamoxifeno en un tercio de las pacientes, no contemplado en los estudios pivotaes. En su mayoría fueron mujeres con enfermedad metastásica (36,7% óseas y viscerales, 30% óseas y 23,3% viscerales). Solo alrededor de un tercio de las pacientes (36,7%) recibió abemaciclib en primera línea de tratamiento.

Respecto a la efectividad, la TRO del 30% en nuestra muestra fue inferior a la de los estudios pivotaes MONARCH 2 (48,1%) y MONARCH 3 (59%); sin embargo, al finalizar el análisis de nuestro estudio, persistía beneficio clínico (RC + RP + EE) en el 61,7% de nuestras pacientes.

En relación a la supervivencia, la mediana de SLP en nuestra muestra fue de 32,3 meses (IC 95%: 23,2-40,1), superior a la de los estudios MONARCH 2 de 16,4 meses (IC 95%: 0,449-0,681), y MONARCH 3 de 28,18 meses (IC 95%: 0,418-0,698). Destacar que la SLP en nuestra población fue todavía superior con 34,2 meses (IC 95%: 21,3-NA) en el subgrupo de pacientes tratadas en primera línea. La mediana de SG de nuestro estudio fue de 34,2 meses (IC 95%: 32,3-NA), y de la misma forma, en el subgrupo de pacientes tratadas en primera línea no se alcanzó, por lo que el 63,3% de las pacientes seguían vivas al finalizar el análisis de nuestro estudio.

Nuestros resultados de SG en este último subgrupo de pacientes, no tratadas previamente, demuestra especialmente la efectividad de abemaciclib, sin embargo, no es comparable a los resultados recién publicados y actualizados del ensayo MONARCH-3²⁰, con una mediana de seguimiento de 8,1 años, cuya SG fue muy superior con 66,8 meses (IC 95%: 0,637-1,015). De esta forma, comparativamente, una de las principales limitaciones de nuestro estudio fue la inferioridad respecto al tiempo de seguimiento (20,5 meses, RIQ: 10-33).

Otras de las limitaciones de nuestro estudio, fue el pequeño tamaño muestral obtenido (n= 60) respecto a los brazos de tratamiento de los estudios pivotaes (n= 446 en el MONARCH 2, y n= 328 en el

Tabla 3. Toxicidad y grado de presentación

Evento adverso	n (%)
Aftas bucales	2 (3,3%)
Grado 1	2 (100%)
Alopecia	1 (1,7%)
Grado 1	1 (100%)
Anemia	25 (41,7%)
Grado 1	18 (72%)
Grado 2	5 (20%)
Grado 3	1 (4%)
Grado 4	1 (4%)
Anorexia	2 (3,3%)
Grado 2	2 (100%)
Astenia	37 (61,7%)
Grado 1	28 (75,7%)
Grado 2	7 (18,9%)
Grado 3	2 (5,4%)
Diarrea	46 (76,7%)
Grado 1	36 (80%)
Grado 2	9 (17,8%)
Grado 3	1 (2,2%)
Disgeusia	3 (5%)
Grado 1	3 (100%)
Epigastralgia	3 (5%)
Grado 1	3 (100%)
Eritema/rash cutáneo	6 (10%)
Grado 1	4 (66,7%)
Grado 2	2 (33,3%)
Hiporexia	3 (5%)
Grado 1	1 (66,7%)
Grado 2	2 (33,3%)
Leucopenia	19 (31,7%)
Grado 1	12 (63,2%)
Grado 2	6 (31,6%)
Grado 3	1 (5,2%)
Mucositis	4 (6,7%)
Grado 1	3 (75%)
Grado 3	1 (25%)
Naúseas	20 (33,3%)
Grado 1	19 (95%)
Grado 2	1 (5%)

Neutropenia	23 (38,3%)
Grado 1	8 (34,8%)
Grado 2	6 (26,1%)
Grado 3	8 (34,8%)
Grado 4	1 (4,3%)
Renal, Insuficiencia	5 (8,3%)
Grado 1	3 (60%)
Grado 2	1 (20%)
Grado 3	1 (20%)
Transaminitis	2 (3,3%)
Grado 1	1 (50%)
Grado 2	1 (50%)
Trombopenia	10 (16,7%)
Grado 1	6 (60%)
Grado 2	2 (20%)
Grado 3	1 (10%)
Grado 4	1 (10%)
Vómitos	10 (16,7%)
Grado 1	9 (90%)
Grado 2	1 (10%)

MONARCH 3). Esto podría justificarse por la insuficiente incidencia de pacientes según la clasificación de nuestros hospitales, un hospital de tercer nivel y otro comarcal. También podría deberse a que, según las políticas económicas de nuestra Comunidad Autónoma, cuando empezaron a utilizarse los inhibidores de CDK junto a la terapia hormonal como gold standard de tratamiento en las pacientes con tumores de mama luminales localmente avanzados o metastásicos, la opción más coste-efectiva para el acceso a los 3 fármacos inhibidores de CDK fue palbociclib.

Si comparamos nuestros resultados de efectividad en vida real con abemaciclib respecto a los 3 estudios españoles publicados utilizando palbociclib en la práctica clínica habitual²²⁻²⁴, cabe destacar que las variables principales recogidas de las pacientes fueron muy similares en todos los estudios. Abemaciclib obtuvo datos de efectividad muy superiores en términos de SLP en comparación con Sampedro-Gimeno et al., donde obtuvieron una SLP de 22 meses (IC 95%: 17,7-26,3) y en comparación con Fernández-Cuerva et al., donde obtuvieron una SLP de 14,4 meses (IC 95%: 6,2-22,2). Abemaciclib también obtuvo datos de efectividad similares, pero ligeramente superiores en comparación con Salmerón Navas et

al, donde solo evaluaron la efectividad del tratamiento con palbociclib en primera línea, obteniendo una SLP de 34,14 meses (IC 95%: NA-NA). La SG solo fue evaluada por Salmerón Navas et al. y tampoco fue alcanzada en el tratamiento de primera línea.

Recientemente, se han publicado dos estudios comparativos entre los 3 fármacos inhibidores de CDK con resultados en vida real^{25,26}. El estudio de Cejuela et al. demostró que abemaciclib, tras 42 meses de seguimiento retrospectivo, se asoció con el mayor beneficio en términos de SLP, de forma significativa en pacientes en situación de hormonorresistencia²⁵. Por otro lado, el estudio de Duchnowska et al. arrojó que no hubo diferencias entre los 3 fármacos en términos de SLP y SG, tanto en primera línea de tratamiento como en sucesivas, cuando se combinan con inhibidores de aromatasas, y concluyen que es muy importante identificar factores predictivos de respuesta entre las pacientes con tumores de mama luminales localmente avanzados o metastásicos, para el uso racional de estos fármacos junto a la terapia endocrina²⁶.

Respecto a la seguridad, el 96,7% de nuestra muestra presentó algún EA de cualquier grado durante el tratamiento con abemaciclib, siendo el 30% de gravedad ≥ 3 . Los EA más frecuentes fueron la diarrea (76,7%), astenia (61,7%), anemia (41,7%), neutropenia (38,3%), náuseas (33,3%) y leucopenia (31,7%). Estos datos fueron similares a los descritos en los ensayos clínicos pivotaes donde se observaron EA con unos porcentajes muy similares: en el MONARCH 2 se produjo un EA de cualquier grado en el 98,6% de los casos, siendo de gravedad ≥ 3 el 22,4%, destacando la diarrea y la neutropenia. Los EA más frecuentes fueron la diarrea (86,4%), neutropenia (46,0%) náuseas (45,1%) y astenia (39,9%). En el MONARCH 3 se produjo un EA de cualquier grado en el 98,5% de las pacientes, siendo de gravedad ≥ 3 el 27,5%, destacando igualmente la diarrea y la neutropenia.

El 51,7% de nuestras pacientes experimentaron reducción de la dosis inicial debido a la aparición de algún EA, y 6 pacientes (10%) tuvieron que suspender el tratamiento de forma definitiva por toxicidad. Estos datos también fueron comparables a los datos publicados en los estudios pivotaes MONARCH 2 y MONARCH 3, donde se produjo la reducción de dosis en el 42,9% y 43,4%, respectivamente, y donde el 19,6% y el 15,9% tuvieron que abandonar el tratamiento por toxicidad, respectivamente.

Pese a que en nuestro estudio tuvimos menores tasas de abandono del tratamiento por toxicidad respecto a los estudios pivotaes, la incidencia de reducciones de dosis fue superior, llegando a producirse en la mitad de las pacientes. Sin embargo, esto demuestra que la reducción de dosis de la pauta inicial de abemaciclib, no afecta a la eficacia del fármaco siempre que dicha reducción se deba al manejo de la aparición de EA; lo que también concuerda con los resultados publicados en el entorno metastásico y en el monarchE^{6,18-20}.

Como conclusión, nuestros resultados nos permiten afirmar que abemaciclib en combinación con la terapia endocrina, es un tratamiento efectivo, especialmente en primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HR+/HER2-. Además, nuestros datos también nos permiten afirmar que abemaciclib es una opción eficaz y segura respecto a otros inhibidores de CDK, teniendo en cuenta la limitación que supone la ausencia de estudios comparativos directos.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology and End Results Program. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer [Internet]. Último acceso: octubre de 2024. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer Version 4.2024 - July 3, 2024 [Internet]. Último acceso: octubre de 2024. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de abemaciclib (Verzenio®) [Internet]. Último acceso: octubre de 2024. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181307015/FT_1181307015.html.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de palbociclib (Ibrance®) [Internet]. Último acceso: octubre de 2024. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161147005/FT_1161147005.html.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de ribociclib (Kisqali®) [Internet]. Último acceso: octubre de 2024. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171221001/FT_1171221001.html.
6. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, Park IH, et al. MONARCH 3:

Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017 Nov 10;35(32):3638-3646. doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155.

7. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925-36. doi: 10.1056/NEJMoa1607303.

8. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 3;375(18):1738-1748. doi: 10.1056/NEJMoa1609709. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018 Dec 27;379(26):2582. doi: 10.1056/NEJMr180043.

9. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):904-15. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4.

10. Messina C, Cattrini C, Buzzatti G, Cerbone L, Zanardi E, Messina M, et al. CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;172(1):9-21. DOI: 10.1007/s10549-018-4901-0.

11. Gao JJ, Cheng J, Bloomquist E, Sanchez J, Wedam SB, Singh H, et al. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):250-60. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30804-6.

12. Xie N, Qin T, Ren W, Yao H, Yu Y, Hong H. Efficacy and Safety of Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6 Inhibitors in HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. *Cancer Manag Res*. 2020;12:4241-50. DOI: 10.2147/CMAR.S254365.

13. Petrelli F, Ghidini A, Pedersini R, Cabiddu M, Borronovo K, Parati MC, Ghilardi M, Amoroso V, Berruti A, Barni S. Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Apr;174(3):597-604. doi: 10.1007/s10549-019-05133-y.

14. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@

esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1475-1495. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019.

15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de abemaciclib (Verzenios®) [Internet]. Último acceso: octubre de 2024. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-abemaciclib-Verzenios-cancer-mama.pdf>.

16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de abemaciclib (Verzenios®) [Internet]. Último acceso: octubre de 2024. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-144-Verzenios-abemaciclib.pdf>.

17. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, Cortés J, Diéras V, Patt D, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 1 de septiembre de 2017;23(17):5218-24.

18. Sledge GWJ, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. septiembre de 2017;35(25):2875-84.

19. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy—MONARCH 2: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(1):116-124. doi:10.1001/jamaoncol.2019.4782.

20. Goetz MP, Toi M, Huober J, Sohn J, Trédan O, Park IH, et al. Abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as initial therapy for HR+, HER2-advanced breast cancer: final overall survival results of MONARCH 3. *Ann Oncol*. 2024 May 8:S0923-7534(24)00139-X. doi: 10.1016/j.annonc.2024.04.013.

21. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023 Jan;24(1):77-90.

- 22.** Sampedro-Gimeno T, Pampín-Sánchez, R, Barbazán-Vázquez FJ, Reguero-Cuervo V, Galeazzi-Martínez V, et al. Estudio observacional de práctica habitual con palbociclib y hormonoterapia para carcinoma de mama avanzado. *Farmacia Hospitalaria*, 2021, vol. 45, no 6, p. 329-334. DOI: 10.7399/fh.11695.
- 23.** Salmerón Navas FJ, Ríos Sánchez, E, Barreiro Fernández, EM. Efectividad y seguridad de palbociclib en mujeres con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos: resultados en vida real. *Revista de la OFIL*, 2023, vol. 33, no 1, p. 15-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000100004>.
- 24.** Fernández-Cuerva C, Valencia JCDR, Bermejo RT. Effectiveness and Safety of Palbociclib plus Endocrine Therapy in Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer: Real-World Results. *Can J Hosp Pharm*. 2022 Winter;75(1):26-33. doi: 10.4212/cjhp.v75i1.3252. Erratum in: *Can J Hosp Pharm*. 2022 Spring;75(2):128. doi: 10.4212/cjhp.v75i2.3285. PMID: 34987260; PMCID: PMC8676999.
- 25.** Cejuela M, Gil-Torralvo A, Castilla MÁ, et al. Abemaciclib, Palbociclib, and Ribociclib in Real-World Data: A Direct Comparison of First-Line Treatment for Endocrine-Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2023 May 9;24(10):8488. doi: 10.3390/ijms24108488.
- 26.** Renata Duchnowska et al. Real-world treatment outcomes in patients with HR+ HER2- advanced breast cancer treated with CDK4/6 inhibitors and endocrine therapy. *JCO* 42, 1067-1067(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.1067.