



INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE ABEMACICLIB EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

Introducción

El cáncer de mama (CM) es una proliferación maligna de las células epiteliales que revisten los conductos o lobulillos de la mama. Las células del CM pueden diseminarse a través de la sangre o de los vasos linfáticos y llegar a adherirse a los tejidos y crecer formando metástasis. Es el más frecuente en mujeres a nivel mundial, con una incidencia y prevalencia en España del 11,7% y 17,9% respectivamente, según los datos del último informe GLOBOCAN 2012.

El CM en nuestro país tiene una supervivencia del 81% a los 5 años, ligeramente superior a la mediana europea. Aproximadamente, entre el 5-6% de los casos se diagnostican en estadio metastásico y el 30% se diagnostica como recaída después de una enfermedad inicialmente limitada. El tratamiento en el cáncer metastásico está encaminado a mantener o incrementar la calidad de vida y, en la medida de lo posible, aumentar la supervivencia.

Indicación clínica solicitada (EMA 26/07/2018):

- Para el tratamiento de mujeres con CM localmente avanzado o metastásico, positivo para el receptor hormonal (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), en combinación con un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant como hormonoterapia inicial o en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa.
- En mujeres pre o perimenopáusicas la hormonoterapia se debe combinar con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).

Principales datos de los Ensayos Clínicos (EC)

Se localizan dos estudios fase III:

- MONARCH-3: pacientes sin terapia endocrina previa.
- MONARCH-2: tras terapia endocrina.

Se localiza también un estudio fase II, MONARCH-1, abierto y no controlado.

Ensayo MONARCH-3: doble ciego, aleatorizado (proporción 2:1) para comparar el tratamiento de abemaciclib más un Inhibidor de la Aromatasa (IA), frente a placebo+IA en 493 mujeres postmenopáusicas con CM con evidencia de enfermedad locorregional recurrente o metastásica, RH+ y HER2 -, no susceptible de resección o radioterapia con intención curativa y para quienes la quimioterapia no está clínicamente indicada y que no hayan recibido tratamiento antitumoral sistémico previo para la enfermedad avanzada. Se permitía el tratamiento endocrino previo en contexto neoadyuvante o adyuvante si el paciente había tenido un intervalo libre de enfermedad > 12 meses desde el fin de tratamiento. Enfermedad cuantificable definida por RECIST v.1.1 o enfermedad exclusivamente ósea. Pacientes con función orgánica adecuada y un ECOG 0-1.

La variable principal de eficacia fue la mediana de la Supervivencia Libre de Progresión (SLP). **Variables secundarias:** la Supervivencia Global (SG), la Tasa de Respuesta Objetiva (TRO), la Tasa de Beneficio Clínico (TBC) y la Duración de la Respuesta (DR).

Ensayo MONARCH-2: doble ciego, aleatorizado (proporción 2:1) para comparar el tratamiento de abemaciclib más Fulvestrant frente a placebo+Fulvestrant en 669 mujeres con CM avanzado con RH+ y HER2-, recidivado o progresado durante la terapia endocrina previa, en el contexto de enfermedad metastásica o dentro de los 12 meses posteriores a la finalización de la terapia adyuvante,



INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE ABEMACICLIB EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

independientemente del estado menopáusico de la paciente. No se permitió el tratamiento previo con quimioterapia excepto en fase adyuvante/neo-adyuvante. Enfermedad cuantificable definida por RECISTv.1.1 o enfermedad exclusivamente ósea. Pacientes con función orgánica adecuada y ECOG 0-1.

La variable principal de eficacia: fue la SLP. **Variables secundarias:** la SG, la TRO, la TRO en pacientes con enfermedad medible al inicio, la TBC y la DR.

Ensayo MONARCH-1: abierto, no controlado en 132 mujeres con CM avanzado con RH+ y HER2-, recidivado o progresado durante la terapia endocrina previa y habiendo sido tratadas con al menos dos líneas de quimioterapia previas, independientemente del estado menopáusico. Enfermedad cuantificable definida por RECIST v.1.1. Pacientes con función orgánica adecuada y ECOG 0-1.

La variable principal de eficacia: fue la TRO. La SG y la SLP fueron **variables secundarias**. El seguimiento fue de 18 meses.

Resumen de los criterios de posicionamiento tratados:

Criterio primario de eficacia:

- Abemaciclib ha demostrado aumentar la SLP en primera línea (13,4 meses frente a letrozol) y en segunda línea (7,1 meses frente a fulvestrant). La mejoría en la SLP es comparable a los resultados obtenidos con palbociclib y ribociclib, y se considera clínicamente relevante.
- No hay estudios comparativos directos que permitan establecer diferencias de eficacia entre los distintos inhibidores CDK 4/6. Las comparaciones indirectas disponibles no encuentran diferencias.
- Algunos análisis intermedios de los estudios disponibles reclaman diferencias estadísticamente significativas en la SG, que fue evaluada en todos los ensayos como variable secundaria (ribociclib en primera línea, abemaciclib en segunda línea). La diferencia entre los estudios (población incluida, potencia estadística, tratamientos sucesivos, madurez de los datos) hace que por el momento no sea posible extraer conclusiones definitivas.

Criterio primario de seguridad:

En contraste con palbociclib y ribociclib, cuyo efecto adverso más predominante es la neutropenia, la reacción adversa principal de abemaciclib es la diarrea, que requiere reducir la dosis frecuentemente. No obstante, hay una tasa baja de interrupciones de tratamiento, por lo que la toxicidad de abemaciclib parece ser manejable con las medidas apropiadas

Criterio secundario de coste:

Mujeres sin tratamiento previo: El coste adicional estimado por cada año de vida ganado sin progresión, es de 50.545 € para abemaciclib, 52.793 € para palbociclib y de 66.843 € para ribociclib, todos comparados frente a letrozol en monoterapia. Dado que las comparaciones indirectas publicadas no encuentran diferencias entre ellos, la razón coste efectividad incremental puede ser similar para los tres fármacos al compararlos con letrozol en monoterapia.



INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE ABEMACICLIB EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

Mujeres con tratamiento previo: en segunda línea se dispone como alternativa de la combinación everolimus+exemestano. Las comparaciones indirectas disponibles no encuentran diferencias de eficacia (SLP) frente a los inhibidores CDK 4/6, aunque sí hay más interrupciones de tratamiento debido a toxicidad con everolimus. Everólimus se asocia a una toxicidad más repartida entre anemia, fatiga, disnea, estomatitis, hiperglucemia. Everolimus+exemestano no ha sido investigado en mujeres premenopáusicas.

El coste adicional estimado por cada año de vida ganado sin progresión con abemaciclib+fulvestrant frente a fulvestrant en monoterapia es de 61.720 €. Ese mismo coste se estima en 46.062 € con palbociclib + fulvestrant frente a fulvestrant en monoterapia y en 12.380 € con everolimus+exemestano frente a exemestano en monoterapia.

A la hora de evaluar los costes, hay que recalcar que se trata del coste de un año ganado sin progresión de la enfermedad, no de un año de vida ganado; y aunque lo fuera, el coste de los inhibidores CDK 4/6 seguiría estando por encima del umbral que normalmente se considera aceptable. Además, no está establecida la secuencia óptima de tratamiento de cara a prolongar la supervivencia global. Es posible que la publicación de los resultados del estudio SONIA aclaren si el papel de los inhibidores CDK 4/6 está en primera o en segunda línea.

PROPUESTA A ELEVAR A LA CURMP:

Abemaciclib (Verzenios®)

Se recomienda que **NO SE INCLUYA EN LA GFT (Categoría C1):**

El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, no aporta ninguna mejora en el perfil coste-efectividad, ni en la organización o gestión de los servicios.