



**Resumen de evidencia sobre la eficacia y seguridad del Abemaciclib para el tratamiento del cáncer de mama**

Centro de Evaluación de Evidencia para las Decisiones en Salud- CEEDS

**Instituto Global de Excelencia Clínica**

---

Presidencia de salud e innovación

## Contenido

|   |   |
|---|---|
| 1. PREGUNTA:.....   | 2   |
| 1.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN-PICOT.....   | 2   |
| 2. DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA .....   | 2   |
| 3. METODOLOGÍA.....   | 2   |
| 3.1. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....  | 2   |
| 3.1.2. BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN.....   | 3   |
| 3.1.3. TAMIZACIÓN, SELECCIÓN Y EXTRACCIÓN.....  | 3   |
| 4. RESULTADOS.....  | 3   |
| 4.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA, TAMIZACIÓN Y SELECCIÓN .....                                    | 3   |
| 4.2. SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA.....  | 4   |
| 5. CONCLUSIONES .....   | 5   |
| <b><u>6. CONSIDERACIONES ADICIONALES.....</u></b>   | <b><u>¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.</u></b> |
| <b>ANEXO 1. REPORTES DE BÚSQUEDA DE EVIDENCIA EN BASES ELECTRÓNICAS DE DATOS.....</b>           | <b>8</b>                                    |
| <b>ANEXO 2. DIAGRAMA PRISMA: FLUJO DE LA BÚSQUEDA, TAMIZACIÓN Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS. ....</b> | <b>9</b>                                    |

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>Título</b>                   | Resumen de evidencia sobre la eficacia y seguridad del abemaciclib para el tratamiento del cáncer de mama |
| <b>Código de Identificación</b> | 27052022LM  |
| <b>Área Solicitante</b>         |   |
| <b>Fecha de solicitud</b>       | 02052022  |
| <b>Fecha de Respuesta</b>       | 27052022  |

## 1. Pregunta:

¿Cuál es la evidencia sobre la eficacia y seguridad del abemaciclib para el tratamiento del cáncer de mama?

### 1.1. Pregunta de investigación-PICOT

|                       |  |
|-----------------------|--|
| <b>Población</b>      | Pacientes con cáncer de mama   |
| <b>Intervención</b>   | Abemaciclib  |
| <b>Comparador(es)</b> | Placebo o tratamiento estándar   |
| <b>Desenlaces</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Efectividad</li> <li>Supervivencia libre de progresión</li> <li>Tasa de respuesta</li> <li>Supervivencia Global</li> <li>✓ Seguridad</li> <li>Efectos adversos</li> </ul> |

## 2. Descripción de la tecnología

Abemaciclib es un fármaco administrado oralmente, selectivo y potente inhibidor de CDK4 y CDK6, que en ensayos enzimáticos ha demostrado ser 14 veces más potente contra los CDK4 que a los CDK6(1). En modelos preclínicos, la exposición continua al abemaciclib dió lugar a una inhibición sostenida del ciclo celular, lo que condujo a la senescencia y la apoptosis. Abemaciclib está indicado para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor hormonal positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo en combinación con un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant como terapia endocrina inicial, o en mujeres que han recibido terapia endocrina previa(2).

## 3. Metodología

Se realizó una Revisión Sistemática Rápida (Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas. Instituto Global de Excelencia Clínica. 2021)

### 3.1. Criterios de elegibilidad

### 3.1.1. Fuentes de información

La búsqueda fue dirigida a revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis. La búsqueda se realizó en la siguiente base de datos: PubMed, adicionalmente se realizó una búsqueda libre en Google Scholar.

### 3.1.2. Búsqueda de información

Se condujo una búsqueda el 10 de mayo de 2022, de ensayos clínicos aleatorizados que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Población, intervención, comparación, desenlaces según la pregunta PICOT.
- Tipos de estudios: estudios primarios ECAS fase II y fase III con datos publicados y disponibles públicamente.
- Formato de publicación: reportes completos, o reportes con análisis interinos.
- Estado de publicación: resultados estudios publicados en revistas indexadas y literatura gris
- Reporte de resultados: estudios que informaran los desenlaces de interés y que fuesen atribuibles a la comparación de interés.

La búsqueda incluyó los siguientes términos "Breast Neoplasms" AND "Human Epidermal Growth Factor Receptor2" OR "HER2-Negative" OR "cyclin dependent kinase inhibitor proteins" OR "abemaciclib" presentes en el título o el resumen del artículo. Las sintaxis de búsqueda utilizada se pueden encontrar en el Anexo 1. Se usaron filtros específicos para estudios diseño de estudios (ECA), sin restricción en el periodo de tiempo de la búsqueda. El número de referencias identificadas en la búsqueda de literatura se resume mediante el diagrama de flujo PRISMA, Anexo 2.

### 3.1.3. Tamización, selección y extracción

El total de referencias identificadas en la búsqueda fue tamizado por una revisora examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. A partir del grupo de referencias preseleccionados se realizó la selección de estudios, para esto la revisora verificó que cada estudio cumpliera los criterios de elegibilidad mediante la lectura de cada publicación en texto completo.

La revisora realizó la extracción de las estimaciones del efecto para la comparación y desenlaces, a partir de lo reportado en los artículos seleccionados para la síntesis. Los hallazgos se resumieron de forma narrativa, que incluyen la interpretación de la significancia estadística de los efectos reportados.

## 4. Resultados

### 4.1. Resultados de la búsqueda, tamización y selección

Se muestran los resultados de búsqueda, tamización y selección de la evidencia para esta revisión rápida. A través de la búsqueda en la base de datos de pubmed y las otras fuentes, se detectaron 57 títulos, de los cuales se incluyeron para esta síntesis 7 ECAs, 3 GPC, 2 ETEs.

## 4.2. Síntesis de la evidencia

### - Eficacia, seguridad y nivel de evidencia

MONARCH-3(3) es un ensayo multicéntrico de fase 3, doble ciego, aleatorizado (2:1), controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de abemaciclib en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con RH(+)/HER2(-) que no habían recibido tratamiento sistémico previo. Las pacientes recibieron abemaciclib 150 mg dos veces al día más un IA (Inhibidor de la aromataasa) (n=238) o placebo (n=165) más IA (1 mg de anastrozol o 2,5 mg de letrozol). El ensayo se llevó a cabo en 158 sitios en 22 países. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la supervivencia libre de progresión. Los objetivos secundarios incluyeron la evaluación de la respuesta y la seguridad. Se realizó un análisis intermedio planificado después de 189 eventos. El análisis intermedio se produjo después de 194 eventos de supervivencia sin progresión (108 [32,9 %] en el brazo de abemaciclib y 86 [52,1 %] en el brazo de placebo). La mediana de seguimiento fue de 17,8 meses. MONARCH 3 cumplió su criterio principal de valoración con un índice de riesgo de supervivencia libre de progresión evaluado por el investigador de 0,54 (IC del 95 %, 0,41 a 0,72; P = 0,000021). La mediana de supervivencia libre de progresión no se alcanzó en el brazo de abemaciclib y fue de 14,7 meses en el brazo de placebo. Se observaron resultados consistentes de supervivencia libre de progresión (HR: 0,51; IC del 95 %, 0,36 a 0,72) mediante una revisión central independiente(3) (Tabla 1). En el análisis final de la supervivencia libre de progresión se reportó un HR 0,54; IC del 95 %, 0,42 a 0,70; P = 0,0000020 (28,2 meses frente a 14,8 meses), con una tasa de respuesta objetiva entre 48.2% a 34.5% La ORR fue del 61,0 % en el brazo de abemaciclib frente al 45,5 % en el brazo de placebo (enfermedad medible, p = 0,003).(4). El efecto adverso más frecuente en el brazo de abemaciclib fue la diarrea (81,3 %), pero casi todo fue de grado 1 (44,6 %). Comparando abemaciclib y placebo, los eventos adversos de grado 3 o 4 más frecuentes fueron neutropenia (21,1 % frente a 1,2 %), diarrea (9,5 % frente a 1,2 %) y leucopenia (7,6 % frente a 0,6 %). Estos resultados indican que abemaciclib asociado a IA fue efectivo como terapia inicial, mejorando la supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta objetiva versus el placebo en postmenopáusicas y cuenta con un perfil de seguridad tolerable. En el análisis de calidad de vida, la cual se evaluó a través del cuestionario de calidad de vida específico para el cáncer de mama se administraron al inicio, cada dos ciclos durante los ciclos 2 a 19 (cada ciclo es de 28 días), cada tres ciclos a partir de entonces y una vez en una visita de seguimiento post-terapia a corto plazo (aproximadamente 30 días después de la interrupción). Las puntuaciones iniciales fueron similares entre los brazos de tratamiento. Aunque las puntuaciones seleccionadas favorecieron estadísticamente al brazo de placebo, la calidad de vida global, en la mayoría de los síntomas y las escalas de funcionamiento no alcanzaron el umbral de diferencias clínicamente significativas entre los brazos de tratamiento. Solo la diarrea favoreció al grupo de placebo con diferencias estadística y clínicamente significativas(5)

MONARCH-2(6) es un ensayo multicéntrico de fase 3, doble ciego, aleatorizado (2:1), controlado con placebo más fulvestrant para evaluar la eficacia y seguridad de abemaciclib más fulvestrant, en mujeres con cáncer de mama avanzado con RH(+)/HER2(-) que habían progresado mientras recibían terapia endocrina (TE) neoadyuvante o adyuvante, ≤ 12 meses desde el final de la TE adyuvante, o mientras recibían TE de primera línea para la enfermedad. Los pacientes recibieron abemaciclib (n = 446) o placebo (n=338) 150 mg dos veces al día en un horario continuo y fulvestrant (500 mg, por etiqueta). El ensayo se llevó a cabo en 142 sitios en 19 países. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la supervivencia libre de progresión. Los objetivos secundarios incluyeron la evaluación de la respuesta y la seguridad. Los resultados mostraron que abemaciclib más fulvestrant prolongó significativamente la supervivencia libre de progresión en comparación con fulvestrant solo (mediana, 16,4 frente a 9,3 meses; HR:0,553; IC del 95 %, 0,449 a 0,681; P < 0,001). En pacientes con

enfermedad medible, abemaciclib más fulvestrant logró una tasa de respuesta objetiva del 48,1 % (IC del 95 %, del 42,6 % al 53,6 %) en comparación con el 21,3 % (IC del 95 %, del 15,1 % al 27,6 %) en el grupo de control. Los eventos adversos más comunes en los brazos de abemaciclib versus placebo fueron diarrea (86,4 % frente a 24,7 %), neutropenia (46,0 % frente a 4,0 %), náuseas (45,1 % frente a 22,9 %) y fatiga (39,9 % frente a 26,9 %) (Tabla 1). En el análisis que comparó el efecto de abemaciclib más fulvestrant frente a placebo más fulvestrant sobre la supervivencia global en el intervalo preespecificado de MONARCH 2 (338 eventos; 77 % de las 441 planificadas en el análisis final), se observó que, en la población por intención de tratar, con una mediana de supervivencia global de 46,7 meses para abemaciclib más fulvestrant y 37,3 meses para placebo más fulvestrant (HR, 0,757, IC 95%, 0,606-0,945,  $p = 0,01$ ). La mejora en la supervivencia global fue consistente en todos los factores de estratificación. Entre los factores de estratificación, se observaron efectos más pronunciados en pacientes con enfermedad visceral (HR, 0,675; IC 95 %, 0,511-0,891) y resistencia primaria a TE previa (HR, 0,686; IC 95 %, 0,451-1,043). El tiempo hasta la segunda progresión de la enfermedad (mediana, 23,1 meses frente a 20,6 meses), el tiempo hasta la quimioterapia (mediana, 50,2 meses frente a 22,1 meses) y la supervivencia sin quimioterapia (mediana, 25,5 meses frente a 18,2 meses) también mejoraron de forma estadísticamente significativa en el grupo de abemaciclib frente al grupo placebo(7). Estos resultados evidencian que Abemaciclib en dosis de 150 mg dos veces al día más fulvestrant fue eficaz, mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión demostró un perfil de seguridad tolerable en mujeres con cáncer de mama avanzado RH(+)/HER2(-) que progresó mientras recibían TE.

En un análisis post hoc de MONARCH 2 y MONARCH 3 (8) que evaluó la eficacia, seguridad y farmacocinética de abemaciclib en combinación con TE en pacientes de Asia oriental, reportó que dicha población comprendía 212 (31,7 %) de los 669 pacientes con intención de tratar (ITT) en el ensayo MONARCH 2 y 144 (29,2 %) de los 493 pacientes ITT en el ensayo MONARCH 3. En la población de Asia oriental, la mediana de la supervivencia libre de progresión se prolongó significativamente en el brazo de abemaciclib en comparación con el placebo, en ambos estudios, MONARCH 2 (HR; 0,520; IC del 95 %, 0,362 a 0,747;  $P < 0,001$ ; mediana: 21,2 frente a 11,6 meses) y MONARCH 3 (HR, 0,326; IC del 95 %, 0,200 a 0,531,  $P < 0,001$ ; mediana: no alcanzada frente a 12,82 meses). La diarrea (MONARCH 2: 90 %; MONARCH 3: 88 %) y la neutropenia (MONARCH 2: 68 %; MONARCH 3: 58 %) fueron los eventos adversos más frecuentes en las poblaciones de Asia oriental. Las exposiciones a abemaciclib y la farmacocinética fueron similares en las poblaciones de Asia oriental y no asiática de ambos ensayos. Abemaciclib en combinación con TE en las poblaciones de Asia oriental de MONARCH 2 y MONARCH 3 proporcionó resultados consistentes con las poblaciones ITT, demostrando mejoras en la eficacia con perfiles de seguridad generalmente tolerables para pacientes con cáncer de mama avanzado RH(+)/HER2(-).

Un reporte del ensayo MONARCH-2(9) evaluó el dolor informado por el paciente, la calidad de vida global relacionada con la salud (HRQoL), el funcionamiento y los síntomas, a través de las herramientas el Inventario Breve del Dolor modificado, Forma Corta (mBPI-sf); QoL Core 30 (QLQ-C30), (EORTC); y el Cuestionario de Cáncer de Mama (QLQ-BR23). Los datos se recopilaron al inicio, ciclo 2, cada dos ciclos 3-13, posteriormente cada tres ciclos y 30 días después de la interrupción. Los modelos de regresión longitudinal mixta y de riesgos proporcionales de Cox evaluaron el cambio posterior al inicio y el tiempo hasta el deterioro sostenido (TTSD) por brazo de estudio. Las puntuaciones de HRQoL durante el tratamiento se mantuvieron consistentemente desde el inicio y similares entre los brazos. Los pacientes del brazo de abemaciclib ( $n = 446$ ) experimentaron un retraso de 4,9 meses en el deterioro del dolor (mBPI-sf), en comparación con el brazo de control ( $n = 223$ ), y un TTSD significativamente mayor en el mBPI-sf y el uso de analgésicos (peligro 0,76; IC del 95 %,

0,59-0,98) y el ítem de dolor del QLQ-C30 (HR, 0,62; IC del 95 %, 0,48 a 0,79). El TTSD para el funcionamiento y la mayoría de los síntomas favorecieron significativamente al brazo de abemaciclib, incluida la fatiga, las náuseas y los vómitos, y el funcionamiento cognitivo y social. Solo la diarrea favoreció significativamente al brazo de control (HR1,60; IC del 95 %, 1,20-2,10). En este estudio, abemaciclib más fulvestrant, en comparación con placebo más fulvestrant, retrasó significativamente el deterioro sostenido del dolor y otros síntomas informados por el paciente (que incluyen fatiga, náuseas, vómitos) y el funcionamiento social y cognitivo.

Otro reporte del ensayo de MONARCH-2(10) informa los hallazgos en el subgrupo premenopáusico que incluyó pacientes con sangrado menstrual natural que recibieron un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina al menos 4 semanas antes de la fecha de inicio del tratamiento del estudio y durante todo el estudio. De las 669 pacientes inscritas en el ensayo MONARCH 2, 114 eran premenopáusicas (abemaciclib más fulvestrant, n = 72; placebo más fulvestrant, n = 42) y se incluyeron en este análisis. El objetivo principal fue la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador y los objetivos secundarios fueron la supervivencia global, la tasa de respuesta objetiva, la seguridad y la tolerabilidad. Los resultados presentaron una mediana de supervivencia libre de progresión que no se alcanzó para el brazo de abemaciclib más fulvestrant versus 10,52 meses para el brazo de placebo más fulvestrant (HR 0,415; IC del 95 % 0,246-0,698). En el punto de corte provisional de supervivencia global preespecificado (20 de junio de 2019), la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 28,6 meses en el brazo de abemaciclib más fulvestrant en comparación con 10,26 meses en el brazo de placebo más fulvestrant (HR 0,477; IC del 95 %: 0,302-0,755). Se observó un beneficio numérico en la supervivencia global con abemaciclib más fulvestrant en comparación con fulvestrant solo (HR 0,689; IC del 95 %: 0,379-1,252, mediana, no alcanzada frente a 47,3 meses).

nextMONARCH (11) es un estudio de fase II abierto, controlado, aleatorizado de mujeres con cáncer de mama metastásico RH(+)/HER2(-) refractario al sistema endocrino previamente tratadas con quimioterapia, que evaluó la monoterapia con abemaciclib (con o sin loperamida profiláctica) y en combinación con tamoxifeno. Los pacientes recibieron abemaciclib 150 mg más tamoxifeno 20 mg (A+T), abemaciclib 150 mg cada 12 horas (A-150) o abemaciclib 200 mg más loperamida profiláctica (A-200). El objetivo principal fue la supervivencia libre de progresión y los objetivos secundarios incluyeron la tasa de respuesta objetiva (ORR), la seguridad y la farmacocinética. Los resultados de este ensayo mostraron que la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 9,1 meses para A+T frente a 7,4 meses para A-200 (HR: 0,815; IC del 95 %, 0,556 a 1,193; P = 0,293). La supervivencia libre de progresión del A-200 fue comparable a la del A-150 a los 6,5 meses (HR, 1,045; IC del 95 %, 0,711-1,535; P = 0,811). El ORR fue 34,6 %, 24,1 % y 32,5 % para A+T, A-150 y A-200, respectivamente. No se identificaron nuevas señales de seguridad. La incidencia y gravedad de la diarrea (62,3 %; grado 3, 7,8 %) con A-200 fue similar a la de A-150 (67,1 %; grado 3, 3,8 %). La farmacocinética fue comparable a las observaciones anteriores. De acuerdo con lo anterior se evidencia que la adición de tamoxifeno a abemaciclib no mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión y la ORR en comparación con la monoterapia con abemaciclib, pero confirmó la actividad de abemaciclib como agente único en mujeres con RH(+)/HER2(-) y cáncer de mama metastásico muy pretratados. Las reducciones de dosis y la medicación antidiarreica generalmente controlaron la diarrea manteniendo la eficacia(11)(Tabla 1).

MONARCH 1(12), estudio de fase II, abierto, de un solo brazo (n=132), evaluó la actividad y el perfil de eventos adversos de abemaciclib, en mujeres con cáncer de mama metastásico RH(+)/HER2(-) que habían progresado durante o después de la terapia endocrina previa y tenían 1 o 2 regímenes de quimioterapia. Abemaciclib 200 mg se administró por vía oral en un horario continuo cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El objetivo principal fue la tasa de

respuesta objetiva evaluada por el investigador. Otros criterios de valoración incluyeron, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general. En el análisis final de 12 meses, el objetivo principal de la tasa de respuesta objetiva confirmada fue del 19,7 % (IC del 95 %, 13,3 a 27,5; 15 % no excluido), la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 6,0 meses y la mediana de supervivencia general fue de 17,7 meses. Los eventos adversos emergentes más comunes del tratamiento, de cualquier grado fueron: diarrea, fatiga y náuseas; las interrupciones debidas a AA fueron poco frecuentes (7,6 %). De acuerdo con estos hallazgos en esta población de mal pronóstico, muy pretratada con cáncer de mama metastásico refractario HR+/HER2-, la dosificación continua de abemaciclib como agente único fue bien tolerada y exhibió una actividad clínica prometedora.

En el ensayo de neoMONARCH(13), fase II en mujeres con cancer de mama estadio I-IIIB, HR+/HER2- que evaluó el tratamiento neoadyuvante con abemaciclib, anastrozol (ANZ) o abemaciclib más anastrozol. Fueron aleatorizados (1:1:1) 233 pacientes y tratadas durante 2 semanas con abemaciclib (150 mg PO Q12H) + ANZ (1 mg PO QD), abemaciclib solo o ANZ solo. Luego, todas las pacientes fueron tratadas durante 14 semanas con la combinación. Los pacientes fueron tratados con loperamida (2 mg PO Q12H) durante 4 semanas mientras recibían abemaciclib. La biopsia del tumor se recolectó al inicio del estudio, la semana 2 y la semana 16. Se recolectaron muestras de sangre durante el ciclo 5 para medir las concentraciones de abemaciclib y ANZ. El objetivo principal fue evaluar el cambio en Ki67 desde el inicio hasta las 2 semanas de tratamiento. Los objetivos adicionales incluyeron respuestas clínicas, radiológicas y patológicas, seguridad, así como cambios en la expresión génica relacionados con la proliferación celular y la respuesta inmunitaria. Abemaciclib, solo o en combinación con anastrozol, logró una disminución significativa en la expresión de Ki67 y condujo a una potente detención del ciclo celular después de 2 semanas de tratamiento en comparación con anastrozol solo. Más pacientes en los brazos que contenían abemaciclib versus anastrozol solo lograron la detención completa del ciclo celular (58 %/68 % frente a 14 %,  $P < 0,001$ ). Al final del tratamiento, luego de 2 semanas de inicio y 14 semanas de terapia combinada, el 46 % de los pacientes con intención de tratar lograron una respuesta radiológica y se observó una respuesta patológica completa en el 4 %. Los eventos adversos de todos los grados más comunes fueron diarrea (62 %), estreñimiento (44 %) y náuseas (42 %). Abemaciclib, anastrozol y la combinación inhibieron los procesos del ciclo celular y la señalización de estrógenos; sin embargo, la terapia de combinación dio como resultado un aumento de la señalización de citocinas y una respuesta inmunitaria adaptativa indicativa de una presentación mejorada de antígenos y fenotipos de células T activadas. NCT02441946.

En un ensayo multicéntrico, abierto, de fase I de abemaciclib en pacientes chinos con cánceres avanzados y/o metastásicos, se evaluó el perfil de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de abemaciclib(14). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir abemaciclib oral 150 o 200 mg cada 12 h en un ciclo de 28 días. Los análisis de seguridad (resultado principal) incluyeron a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de abemaciclib. También se evaluaron la farmacocinética y actividad antitumoral. De los 26 pacientes aleatorizados, 25 recibieron abemaciclib 150 mg ( $n = 12$ ) o 200 mg ( $n = 13$ ). Los 25 pacientes informaron  $\geq 1$  evento adverso emergente del tratamiento. La mayoría de los eventos adversos fueron grado 1 o 2 en severidad. Los eventos adversos de grado  $\geq 3$  más frecuentes fueron neutropenia (32 %) y trombocitopenia (24 %). Cuatro pacientes (16%) abandonaron el tratamiento por eventos adversos. Abemaciclib mostró una absorción y un aclaramiento lentos en dosis única, con concentraciones máximas alcanzadas después de alrededor de 6 horas y una vida media de eliminación de aproximadamente 24 horas. No se observó una respuesta completa, dos pacientes (8 %) lograron una respuesta parcial, con un respondedor confirmado y la tasa de control de la enfermedad fue del 68 % ( $n = 17$ ). Estos resultados indican que abemaciclib fue bien tolerado y los perfiles de seguridad y farmacocinética en pacientes chinos fueron

comparables a los informados previamente en poblaciones no chinas. Se observó actividad antitumoral preliminar(14).

✓ **Ensayos clínicos en curso con resultados evaluados por pares**

MonarchE(15) es un ensayo multicéntrico de fase 3, aleatorizado, controlado, que reclutó a 5637 mujeres (premenopáusicas o posmenopáusicas) y hombres con cáncer de mama RH(+)/HER2(-) de más de 600 centros en todo el mundo. Los pacientes elegibles fueron aquellos con mayor riesgo de recurrencia según los factores de riesgo clínico patológicos, incluido el número de ganglios linfáticos axilares positivos, el tamaño del tumor, el grado histológico y la expresión de Ki-67. Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía, radioterapia y/o quimioterapia, según indicación. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con abemaciclib 150 mg dos veces al día durante un máximo de 2 años más terapia endocrina (n = 2,808) o terapia endocrina sola (n = 2,829). Todos los pacientes continuarán con la terapia endocrina estándar de atención durante un total de 5 a 10 años, según indicación clínica. El criterio principal de evaluación fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva. Los criterios de valoración secundarios incluyeron supervivencia libre de enfermedad invasiva en pacientes con estado alto de Ki-67, supervivencia libre de recaída a distancia, supervivencia general, seguridad y resultados informados por el paciente. La mediana de seguimiento fue de 19,1 meses en ambos brazos de tratamiento. Los resultados mostraron una mejora estadística y clínicamente significativa en la supervivencia libre de enfermedad invasiva para los pacientes tratados con abemaciclib en comparación con los tratados con terapia endocrina sola. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad invasiva a 2 años fueron del 92,3 % en el brazo de abemaciclib y del 90% en el grupo de terapia endocrina (HR, 0,70; IC 95 %, 0,59 a 0,82). Esto representa una reducción del 28,7 % en el riesgo relativo de desarrollar un evento de supervivencia libre de enfermedad invasiva con la adición de abemaciclib (p = 0,0009). Entre los pacientes con estado alto de Ki-67 (n = 2498), el tratamiento con abemaciclib redujo el riesgo de un evento de supervivencia libre de enfermedad invasiva en un 30,9 % en relación con la terapia endocrina adyuvante sola (HR, 0,691; IC 95, 0,519 a 0,920). Las tasas de supervivencia libre de enfermedad invasiva a 2 años fueron del 91,6 % con abemaciclib y del 87,1 % con terapia endocrina sola (p = 0,0111). El tratamiento con abemaciclib también aumentó la tasa de supervivencia libre de enfermedad invasiva a distancia a los 2 años en comparación con la terapia endocrina sola (93,8 % frente a 90,8 %; p = 0,0009). Esto se traduce en una reducción del 30,3 % en el riesgo relativo de un evento de tasas de supervivencia libre de enfermedad invasiva a distancia durante el seguimiento (CRI, 0,687; IC 95 %, 0,551–0,858). Los eventos adversos emergentes del tratamiento más comunes de cualquier grado en el brazo de abemaciclib fueron diarrea, neutropenia, fatiga, leucopenia, dolor abdominal y náuseas. Los eventos de grado 4 fueron raros e incluyeron neutropenia (0,6 %), evento tromboembólico venoso (0,2 %), leucopenia (0,1 %) y anemia (<0,1 %). Abemaciclib es el primer inhibidor de CDK 4/6 que muestra un beneficio significativo para pacientes con cáncer temprano de mama de alto riesgo RH(+)/HER2(-), ganglios positivos cuando se agrega a la terapia endocrina estándar (Tabla 1) (ClinicalTrials.gov identifier: NCT03155997).

La certeza de la evidencia se evaluó utilizando el enfoque desarrollado por el GRADE Working Group, a partir de los siguientes cinco criterios: riesgo de sesgo, evidencia indirecta, inconsistencia, imprecisión y sesgo de publicación; dicha certeza se puede clasificar en: alta, moderada, baja y muy baja (16,17). Se evaluaron los desenlaces definidos como críticos, ver las tablas GRADE en los anexos.

**Tabla 1. Síntesis principales resultados de eficacia Abemaciclib**

| Estudio     | Tipo de Estudio           | Población/ Tratamiento  | Brazos tratamientos   | N de participantes en cada brazo          | Supervivencia libre de progresión brazo Abemaciclib vs comparador | Supervivencia global brazo Abemaciclib vs comparador | Tasa de respuesta objetiva brazo Abemaciclib vs comparador | Certeza de la evidencia |
|-------------|---------------------------|---|---|---|---|--|--|-------------------------|
| MONARCH-3   | ECA/ fase III/doble ciego | Posmenopáusica HR+/HER2- ABC, primera línea   | Abemaciclib+ inhibidor de la aromatasa no esteroideo vs Placebo+inhibidor de la aromatasa no esteroideo | Abemaciclib=238<br>Placebo=165            | 28.18 meses vs 14.76  | NR   | 61.0 % vs 45.5% (pacientes con enfermedad medible)         | Alta                    |
| MONARCH-2   | ECA/ fase III/doble ciego | Pre y posmenopáusica HR+/HER2- ABC progresó mientras recibía ET (neo/adyuvante de primera línea)                              | Abemaciclib-fulvestrant vs placebo-fulvestrant  | Abemaciclib=446<br>Placebo=338            | 16.4 meses vs 9.3 meses   | 47.6 meses vs 37.3                                   | 48.1% vs 21.3% (pacientes con enfermedad medible)          | Alta                    |
| MonarchE    | ECA/ fase III/abierto     | mujeres (premenopáusicas o posmenopáusicas) y hombres con cáncer de mama RH(+)/HER2(-)  | Abemaciclib+TE vs TE  | Abemaciclib+TE = 2,808<br>TE sola = 2,829 | *92,3 % (2 años de seguimiento) VS 90%                            | NR   | NR   | Moderado                |
| MONARCH-1   | ECA/ fase I único brazo   | Cancer de mama metastático HR+/HER2- muy pretratado   | Abemaciclib   | 132                                       | 6 meses   | 17.7 meses para abemaciclib                          | 19.7%  | Bajo                    |
| nextMONARCH | ECA/abierto fase I        | Mujeres con cáncer de mama metastático RH(+)/HER2(-) refractario al sistema endocrino previamente tratadas con quimioterapia, | Abemaciclib   | A+T=78<br>A 200mg=79<br>A150mg=77         | A+T=9.1 meses frente 7.4 meses para A-200                         | NR   | A+T=34.6%<br>A - 150mg=24.1%<br>A- 200mg=32.5%             | Moderado                |

\*supervivencia libre de enfermedad invasiva, TE=Terapia endocrina.

✓ **Agencias regulatorias**

| Tecnología                                    | Indicaciones aprobadas  |  |   |
|---|---|--|---|
|   | Food and Drug Administration (FDA)(18)  | Agencia Europea del Medicamento (EMA)(4)   | Invima  |
| Abemaciclib (Verzenio, Eli Lilly and Company) | <p>- En combinación con terapia endocrina (tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasas: IA) para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama temprano con receptor hormonal (HR+) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-) negativo, ganglio positivo y alto riesgo de recurrencia y una puntuación Ki-67 <math>\geq 20</math> % determinada por una prueba aprobada por la FDA.</p> <p>-En combinación con un IA como tratamiento inicial de base endocrina, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas y hombres con cáncer de mama avanzado o metastásico con RH(+)/HER2(-)</p> <p>En combinación con fulvestrant para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico con RH(+)/HER2(-), con progresión de enfermedad después de la terapia endocrina.</p> | <p>En combinación con terapia endocrina, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama temprano con receptor hormonal (HR+) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-) negativo, ganglios positivos y alto riesgo de recurrencia</p> <p>Cáncer de mama avanzado o metastásico</p> <p>Para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con RH(+)/HER2(-) en combinación con un inhibidor de la aromatasas o fulvestrant como terapia endocrina inicial, o en mujeres que han recibido terapia endocrina previa.</p> <p>- En las mujeres pre o perimenopáusicas, la terapia endocrina con IA debe</p> | <p>En combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico RH(+)/HER2(-), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.</p> <p>En combinación con un inhibidor de aromatasas como tratamiento inicial de base endocrina, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico RH(+)/HER2(-)</p> |

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  | <p>-Como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico con RH(+)/HER2(-), con progresión de enfermedad después de la terapia endocrina y quimioterapia previa en el entorno metastásico</p> | <p>combinarse con un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH).</p> |  |
|--|--|--|--|

✓ **Evaluaciones de tecnologías**

| Tecnología   | Indicaciones aprobadas  |   |
|--|---|---|
|  | Institución   | Indicación  |
| <p>Abemaciclib (Verzenio, Eli Lilly and Company)</p> | <p>Agencia Canadiense para Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH - Canadá - 2019)(19)</p>    | <p>Cáncer de mama avanzado o metastásico en combinación con un inhibidor de aromatasa (IA) en mujeres postmenopáusicas como terapia endocrina (TE) inicial.</p> |
|  | <p>Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Cuidados (NICE - Reino Unido – 2021)(20)</p> | <p>Cáncer de mama RH(+)/HER2(-) después de la terapia endocrina, en combinación con fulvestrant.</p>  |

✓ **Recomendaciones guías de práctica clínica**

| Guía   | Recomendación  |
|--|--|
| <p>GPC de ASCO (American Society of Clinical Oncology)(21)</p> | <p>Se pueden ofrecer 2 años de abemaciclib (150 mg dos veces al día) más TE a pacientes con cáncer de mama temprano RH(+)/HER2(-) ganglio positivo con un alto riesgo de recurrencia y una puntuación Ki-67 de <math>\geq 20\%</math> según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA</p> <p>(Tipo: basado en evidencia, los beneficios superan daños; Calidad de la evidencia: moderada; Fuerza de la recomendación: fuerte).</p>   |
|  | <p>Se puede ofrecer abemaciclib durante 2 años más TE durante <math>\geq 5</math> años a la población ITT más amplia de pacientes con ganglios linfáticos resecao, RH(+)/HER2(-), cáncer de mama temprano con ganglios positivo con alto riesgo de recurrencia, definido como tener <math>\geq 4</math> ganglios linfáticos axilares positivos o tener 1-3 ganglios linfáticos axilares positivos y una o más de las siguientes características: enfermedad de grado histológico 3, tamaño del tumor <math>\geq 5</math> cm o Ki- 67 índice <math>\geq 20\%</math></p> |

|                 |  |
|-----------------|--|
|                 | <p>(Tipo: basado en la evidencia, los beneficios superan los daños; Calidad de la evidencia: moderada; Fuerza de la recomendación: fuerte).</p>  |
| <p>NCCN(22)</p> | <p>VERZENIO (abemaciclib) está indicado:</p> <p>En combinación con terapia endocrina (tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa) para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama temprano con RH(+)/HER2(-), ganglio positivo y alto riesgo de recurrencia y una puntuación de Ki-67 <math>\geq 20</math> % determinada por una prueba aprobada por la FDA.</p> <p>En combinación con un inhibidor de la aromatasa como terapia endocrina inicial para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas y hombres con cáncer de mama avanzado o metastásico receptor hormonal (HR) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo</p> <p>En combinación con fulvestrant para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico con RH(+)/HER2(-) con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.</p> <p>Como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico con RH(+)/HER2(-), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina y quimioterapia previa en el contexto metastásico.</p> <p><b>*Categoría 1:</b><br/> Terapia de primera línea<br/> Abemaciclib más un inhibidor de la aromatasa (IA)<br/> Abemaciclib más fulvestrant</p> <p>Segunda y posteriores líneas de terapia<br/> Abemaciclib más fulvestrant si no se usó previamente un inhibidor de CDK4 y 6†</p> <p><b>**Categoría 2A:</b><br/> Abemaciclib agente único†<br/> Indicado después de la progresión de la enfermedad con terapia endocrina previa y quimioterapia previa en el entorno metastásico</p> <p>* Basado en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada.<br/> **Basado en evidencia de bajo nivel, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada.<br/> †Si hay progresión de la enfermedad durante la terapia con inhibidores de CDK4 y 6, hay datos limitados para respaldar una línea adicional de terapia con otro régimen que contenga CDK4 y 6.</p> |

|           |  |
|-----------|--|
|           | Cáncer de mama RH(+)/HER2(-) después de la terapia endocrina, en combinación con fulvestrant.  |
| NICE (20) | <p>Abemaciclib más fulvestrant se recomienda como una opción para tratar el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor hormonal positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo en adultos que han recibido terapia endocrina solo si:</p> <p>exemestano más everolimus es la alternativa más adecuada a un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 4 y 6 (CDK 4/6) y</p> <p>la empresa proporciona abemaciclib de acuerdo con el acuerdo comercial.</p> |

## 5. Conclusiones

De acuerdo con la evidencia reportada en este resumen que evaluó el tratamiento con abemaciclib en pacientes con cáncer de mama, se encontró lo siguiente:

Abemaciclib ha demostrado eficacia en diferentes escenarios clínicos para pacientes con cáncer de mama avanzado RH(+)/HER2 (-) tanto en primera como segunda línea, con una certeza de la evidencia entre alta y baja para los desenlaces críticos de supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta y supervivencia global. Sin embargo, para cada decisión de una terapia, los daños potenciales (o efectos secundarios) deben sopesarse frente a los beneficios anticipados al considerar las opciones de tratamiento para cada paciente.

El empleo de este medicamento, al momento, cuentan con recomendaciones en GPC(20) (22) (21) y ETEs(19) (20) de instituciones reconocidas a nivel internacional, adicionalmente, cuentan con aprobación por agencias regulatorias como la FDA(18) y EMA(4). Las recomendaciones que se han realizado para su uso son la siguientes:

- ✓ En combinación con terapia endocrina (tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa) para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama temprano con RH(+)/HER2(-), ganglio positivo y alto riesgo de recurrencia y una puntuación de Ki-67  $\geq 20$  % determinada por una prueba aprobada por la FDA.
- ✓ En combinación con un inhibidor de la aromatasa como terapia endocrina inicial para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas y hombres con cáncer de mama avanzado o metastásico receptor hormonal (HR) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo
- ✓ En combinación con fulvestrant para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico con RH(+)/HER2(-) con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.
- ✓ Como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico con RH(+)/HER2(-), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina y quimioterapia previa en el contexto metastásico.



## Bibliografía

1. George MA, Qureshi S, Omene C, Toppmeyer DL, Ganesan S. Clinical and Pharmacologic Differences of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2021 Jul 12;11:693104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34327137>
2. Torres-Guzmán R, Calsina B, Hermoso A, Baquero C, Alvarez B, Amat J, et al. Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer. *Oncotarget* [Internet]. 2017 May 10;8(41):69493–507. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29050219>
3. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017 Nov;35(32):3638–46.
4. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_en.pdf) S, Martin M, Di Leo A, Im S-A, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. Vol. 5, *NPJ breast cancer*. 2019. p. 5.
5. Goetz MP, Martin M, Tokunaga E, Park IH, Huober J, Toi M, et al. Health-Related Quality of Life in MONARCH 3: Abemaciclib plus an Aromatase Inhibitor as Initial Therapy in HR+, HER2- Advanced Breast Cancer. *Oncologist*. 2020 Sep;25(9):e1346–54.
6. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017 Sep;35(25):2875–84.
7. Sledge GWJ, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, 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 Jan;6(1):116–24.
8. Toi M, Inoue K, Masuda N, Iwata H, Sohn J, Hae Park I, et al. Abemaciclib in combination with endocrine therapy for East Asian patients with HR+, HER2- advanced breast cancer: MONARCH 2 & 3 trials. *Cancer Sci*. 2021 Jun;112(6):2381–92.
9. Kaufman PA, Toi M, Neven P, Sohn J, Grischke E-M, Andre V, et al. Health-Related Quality of Life in MONARCH 2: Abemaciclib plus Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer After Endocrine Therapy. *Oncologist*. 2020 Feb;25(2):e243–51.
10. Neven P, Rugo HS, Tolaney SM, Iwata H, Toi M, Goetz MP, et al. Abemaciclib plus fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal



- growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in premenopausal women: subgroup analysis from the MONARCH 2 trial. *Breast Cancer Res.* 2021 Aug;23(1):87.
11. Hamilton E, Cortes J, Ozyilkan O, Chen S-C, Petrakova K, Manikhas A, et al. nextMONARCH: Abemaciclib Monotherapy or Combined With Tamoxifen for Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2021 Jun;21(3):181-190.e2.
  12. 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 an Off J Am Assoc Cancer Res.* 2017 Sep;23(17):5218–24.
  13. Hurvitz SA, Martin M, Press MF, Chan D, Fernandez-Abad M, Petru E, et al. Potent Cell-Cycle Inhibition and Upregulation of Immune Response with Abemaciclib and Anastrozole in neoMONARCH, Phase II Neoadjuvant Study in HR(+)/HER2(-) Breast Cancer. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res.* 2020 Feb;26(3):566–80.
  14. Zhang J, Yang N, Ji D, Shen W, Li W, Han R, et al. A Randomized Phase I Study of Abemaciclib in Chinese Patients with Advanced and/or Metastatic Cancers. *Target Oncol.* 2021 Mar;16(2):177–87.
  15. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, Tolaney SM, Shao ZM, Fasching PA, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2021 Dec;32(12):1571–81.
  16. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ Br Med J.* 2014 Sep;349:g5630.
  17. Gopalakrishna G, Mustafa RA, Davenport C, Scholten RJPM, Hyde C, Brozek J, et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(7):760–8.
  18. FDA. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves abemaciclib with endocrine therapy for early breast cancer [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-abemaciclib-endocrine-therapy-early-breast-cancer>
  19. CADTH. Abemaciclib [Internet]. 2022. Available from: <https://www.cadth.ca/abemaciclib>
  20. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Abemaciclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy Technology appraisal guidance [TA725]Published: 15 September 2021 [Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph30/chapter/1-recommendations#recommendation-4-follow-up-on-home-safety-assessments-and-interventions>
  21. Giordano SH, Freedman RA, Somerfield MR. Abemaciclib With Endocrine Therapy in the Treatment of High-Risk Early Breast Cancer: ASCO Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy Guideline Rapid



Recommendation Update. J Clin Oncol [Internet]. 2021 Dec 8;40(3):307–9. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02677>

22. NCCN. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) recommends abemaciclib (Verzenio®) as a treatment option in combination with fulvestrant or an AI and as a single agent [Internet]. Available from: <https://www.verzenio.com/hcp/efficacy-mbc/nccn-guidelines>

#### Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases electrónicas de datos.

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| Tipo de búsqueda                      | Electrónica   |
| Base de datos                         | <b>PubMed</b>   |
| Fecha de búsqueda                     | 10/05/2022  |
| Rango de fecha de búsqueda            | Sin restricción   |
| Restricciones de lenguaje             | Sin restricción   |
| Otros límites                         |   |
| Estrategia de búsqueda                | ((("Breast Neoplasms"[MeSH Terms] OR "Breast Neoplasms"[Title/Abstract] OR ("Breast"[Title/Abstract] OR "Mammary"[Title/Abstract]) AND ("neoplas*"[Title/Abstract] OR "Carcinoma"[Title/Abstract] OR "tumor*"[Title/Abstract] OR "cancer*"[Title/Abstract] OR "malignan*"[Title/Abstract]))) AND ("HER2-Negative"[Title/Abstract] OR (("HER2"[Title/Abstract] OR "Human Epidermal Growth Factor Receptor2"[Title/Abstract] OR "c-erbB-2"[Title/Abstract]) AND "negative"[Title/Abstract])) AND ("cyclin dependent kinase inhibitor proteins"[MeSH Terms] OR "cyclin dependent kinase inhibitor proteins"[Title/Abstract] OR "abemaciclib"[Supplementary Concept] OR "abemaciclib"[Title/Abstract])) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter]) |
| Referencias identificadas             | 14  |
| Tipo de búsqueda                      | Electrónica   |
| Otras fuentes/búsqueda complementaria | Google Scholar  |
| Fecha de búsqueda                     | 10/05/2022  |
| Rango de fecha de búsqueda            | Ninguno   |
| Restricciones de lenguaje             | Sin restricción   |
| Estrategia de búsqueda                | "Abemaciclib" and "Breast Neoplasms" and "clinical trial"=18.000 registros, se descargan los primeros 100 registros   |



|                           |     |
|---------------------------|-----|
| Referencias identificadas | 100 |
|---------------------------|-----|

Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.

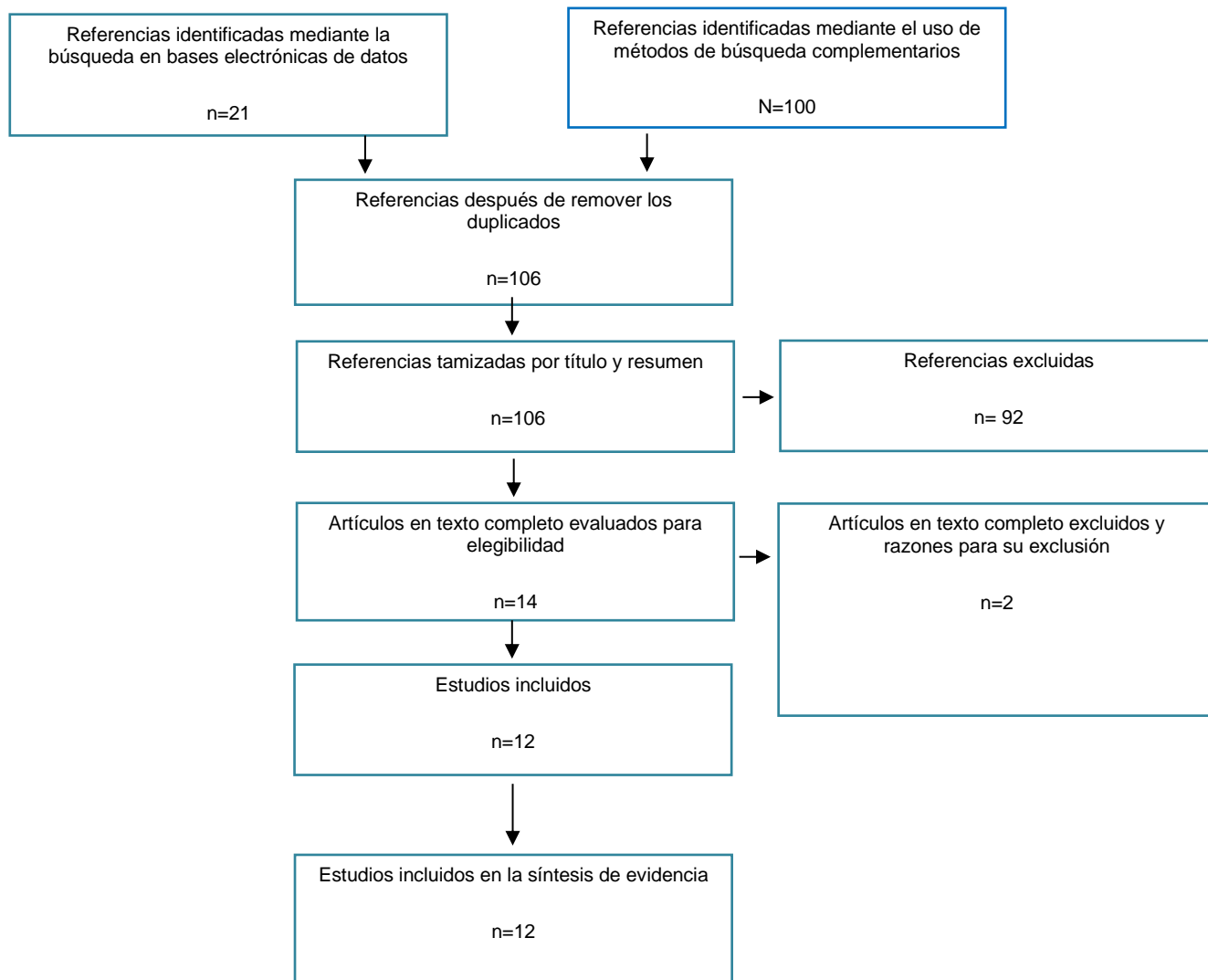






Tabla GRADE 2. ECA MONARCH-2

| Evaluación de certeza             |                    |                 |                |                     |             |                       | Nº de pacientes          |                      | Efecto  | Certeza      | Importancia |
|-----------------------------------|--------------------|-----------------|----------------|---------------------|-------------|-----------------------|--------------------------|----------------------|---|--------------|-------------|
| Nº de estudios                    | Diseño de estudio  | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Abemaciclib+ fulvestrant | Placebo+ fulvestrant | Narrativo   |              |             |
| Supervivencia libre de progresión |                    |                 |                |                     |             |                       |                          |                      |   |              |             |
| 1                                 | ensayos aleatorios | no es serio     | no es serio    | no es serio         | no es serio | ninguno               | 446                      | 338                  | 16,4 frente a 9,3 meses; HR:0,553; IC del 95 %, 0,449 a 0,681; P < 0,001).  | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta | CRÍTICO     |
| Tasa de respuesta objetiva        |                    |                 |                |                     |             |                       |                          |                      |   |              |             |
| 1                                 | ensayos aleatorios | no es serio     | no es serio    | no es serio         | no es serio | ninguno               | 446                      | 338                  | 48,1 % (IC del 95 %, del 42,6 % al 53,6 %) en comparación con el 21,3 % (IC del 95 %, del 15,1 % al 27,6 %)                       | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta | CRÍTICO     |
| Supervivencia global              |                    |                 |                |                     |             |                       |                          |                      |   |              |             |
| 1                                 | ensayos aleatorios | no es serio     | no es serio    | no es serio         | no es serio | ninguno               | 446                      | 338                  | 46,7 meses para abemaciclib más fulvestrant y 37,3 meses para placebo más fulvestrant (HR, 0,757, IC 95%, 0,606-0,945, p = 0,01). | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta | CRÍTICO     |



**Tabla GRADE 4. ECA MONARCH-1**

| Evaluación de certeza   |                   |                    |                |                     |                    |                       | Nº de pacientes      |      | Efecto                            | Certeza          | Importancia |
|---|-------------------|--------------------|----------------|---------------------|--------------------|-----------------------|----------------------|------|-----------------------------------|------------------|-------------|
| Nº de estudios  | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo    | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión        | Otras consideraciones | Abemaciclib          |      | Narrativo                         |                  |             |
| Supervivencia libre de progresión   |                   |                    |                |                     |                    |                       |                      |      |                                   |                  |             |
| 1   | ensayos           | <sup>a</sup> serio | no es serio    | no es serio         | <sup>b</sup> serio | ninguno               | 132<br>Un solo brazo | ---- | 6 meses                           | ⊕⊕○○<br>Baja     | CRÍTICO     |
| Tasa de respuesta objetiva- no reportado                                    |                   |                    |                |                     |                    |                       |                      |      |                                   |                  |             |
| 1   | ensayo            | <sup>a</sup> serio | no es serio    | no es serio         | <sup>b</sup> serio | ninguno               | 132<br>Un solo brazo | ---  | 19,7 % (IC del 95 %, 13,3 a 27,5) | ⊕⊕○○<br>Baja     | CRÍTICO     |
| Supervivencia global - no reportado   |                   |                    |                |                     |                    |                       |                      |      |                                   |                  |             |
| 1   | ensayo            | <sup>a</sup> serio | no es serio    | no es serio         | <sup>b</sup> serio | ninguno               | 132<br>Un solo brazo | ---- | 17.7 meses                        | -⊕⊕○○<br>Baja -- | CRÍTICO     |
| a. No aleatorizado, sin grupo de comparación,<br>b. tamaño muestral pequeño |                   |                    |                |                     |                    |                       |                      |      |                                   |                  |             |

