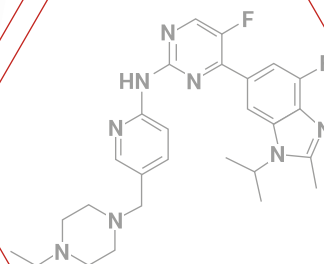


Abemaciclib (VERZENIOS®)



Ein Service von:

Editorial Seite 3

Indikation Seite 4-6

Studien Seite 7-12

Therapie Seite 12

Statement Seite 13

Literatur Seite 14

Impressum Seite 15

Editorial

CDK4 & 6 Inhibition: Ein neues Wirkprinzip

Das Mammakarzinom ist weltweit die häufigste Krebserkrankung bei Frauen: Laut Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation WHO wurden 2018 2,1 Millionen neue Brustkrebs-Fälle diagnostiziert; mehr als eine halbe Million der Betroffenen (627.000 Frauen) starben an ihrem Tumor [1]. In Deutschland erkrankten 2013 fast 72.000 Frauen an einem Mammakarzinom; die Zahl der Sterbefälle lag bei fast 18.000 [2]. Bei Männern sind die Zahlen mit 682 Neudiagnosen und 156 Verstorbenen erheblich niedriger [2].

Abemaciclib (Verzenios®) ist der erste und einzige kontinuierlich zu verabreichende CDK4 & 6 Inhibitor*, der für die Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HR+/HER2-negativen Mammakarzinoms in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Letrozol, Anastrozol) oder dem Östrogenrezeptor-Antagonisten Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie in Europa zugelassen wurde.

Diese Broschüre erläutert das Wirkprinzip der CDK4 & 6 Inhibition, Indikationen für Abemaciclib und stellt zulassungsrelevante Studien vor.

Prof. Dr. med.
Nadia Harbeck

Brustzentrum,
Frauenklinik der Universität
München (LMU)



Prof. Dr. med.
Jens Huober

Frauenheilkunde
und Geburtshilfe,
Universitätsklinikum Ulm



Prof. Dr. med.
Hans Tesch

Centrum für Hämatologie
und Onkologie Bethanien,
Frankfurt am Main



Editorial

Indikation

Studien

Therapie

Statement

Literatur

Impressum

*Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg 2x tgl. Verzenios® und sollte kontinuierlich eingenommen werden, sofern keine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftritt. Bestimmte Nebenwirkungen können eine Dosisunterbrechung und/oder -reduktion erforderlich machen. Weitere Informationen entnehmen Sie der Fachinformation (Stand 11/2018).

**Abemaciclib wurde in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant von der Europäischen Kommission zugelassen. Die Monotherapie ist nicht Teil der europäischen Zulassung.

***In prospektiven und retrospektiven Subgruppenanalysen zu den Zulassungsstudien MONARCH-2 und -3 wurden folgende Krankheitsmerkmale als prognostisch ungünstige Faktoren identifiziert: Lebermetastasen, PgR-, hohes Tumorgrading oder kurzes TFI (< 36 Monate) [18].

Editorial

Indikation

Studien

Therapie

Statement

Literatur

Impressum

Die Substanz Abemaciclib

HR-positives Mammakarzinom: häufigster Brustkrebs-Subtyp

Das Hormonrezeptor (HR)-positive Mammakarzinom, das durch die Expression von Östrogen (ER)- und/oder Progesteronrezeptoren (PgR) von der Tumorzelle charakterisiert ist, ist mit einem Anteil von bis zu 80% der Fälle der häufigste Mammakarzinom-Subtyp [3]. Bei Patientinnen mit metastasiertem HR-positiven Mammakarzinom ist die endokrin-basierte Therapie gemäß den aktuellen Therapieempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) die Option der ersten Wahl [4]. Eine Ausnahme stellt lediglich die akut lebensbedrohliche viszerale Krise dar. Auch die S3-Leitlinie von 2017 spricht sich bei positivem HR- und negativem HER2-Status mit dem höchsten Empfehlungsgrad für die endokrine Therapie +/- zielgerichtete Therapie aus (Empfehlungsgrad A) [5]. Allerdings ist ein Teil der Patientinnen von Anfang an gegenüber der endokrinen Therapie resistent und fast alle entwickeln im Verlauf einer endokrinen Therapie früher oder später eine Resistenz, die eine Umstellung der Behandlung mit sequenziellem Einsatz weiterer Substanzen erfordert [6]. Als wichtiger Resistenzmechanismus wurde eine gestörte Zellzyklusregulation mit verstärkter Expression oder Aktivität der

Cyclin-abhängigen Kinasen 4 & 6 (CDK; cyclin-dependant kinase) identifiziert, die an der Progression des Zellzyklus beteiligt sind [7]. Eine Überaktivität dieser Enzyme resultiert in unkontrolliertem Zellwachstum. Wegen ihrer wichtigen Rolle in der Zellzyklusregulation bietet sich die Hemmung von CDK4 & 6 als interessantes Target für neue antitumorale Wirkstoffe insbesondere beim HR-positiven Mammakarzinom an. Inzwischen wurden oral verfügbare selektive CDK4 & 6 Inhibitoren entwickelt, deren hohe Effektivität in Studien beim metastasierten Brustkrebs belegt wurde [7]. Mit Abemaciclib (Verzenios®) wurde nach der positiven CHMP-Empfehlung am 26.07.2018 der erste kontinuierlich zu verabreichende CDK4 & 6 Inhibitor* von der Europäischen Kommission für die Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie am 27.09.2018 zugelassen. Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen der Phase-III-Studien MONARCH-2 und MONARCH-3 [8].

Hemmung der Tumorzellproliferation durch Zellzyklusarrest

Beim HR-positiven Mammakarzinom stimuliert Östrogen zusammen mit weiteren onkogenen

*Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg 2x tgl. Verzenios® und sollte kontinuierlich eingenommen werden, sofern keine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftritt. Bestimmte Nebenwirkungen können eine Dosisunterbrechung und/oder -reduktion erforderlich machen. Weitere Informationen entnehmen Sie der Fachinformation (Stand 11/2018).

**Abemaciclib wurde in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant von der Europäischen Kommission zugelassen. Die Monotherapie ist nicht Teil der europäischen Zulassung.

***In prospektiven und retrospektiven Subgruppenanalysen zu den Zulassungsstudien MONARCH-2 und -3 wurden folgende Krankheitsmerkmale als prognostisch ungünstige Faktoren identifiziert: Lebermetastasen, PgR-, hohes Tumorgrading oder kurzes TFI (< 36 Monate) [18].

Signalwegen die Aktivität von Cyclin D1 [9-11]. Die Interaktion dieses Regulatorproteins mit CDK4 & 6 bewirkt die Phosphorylierung und damit die Deaktivierung des Retinoblastom (Rb)-Tumorsuppressorproteins und leitet so den Übergang von der G₁- in die proliferative S-Phase des Zellzyklus ein (Abb. 1).

Mit Abemaciclib wurde ein potenter und selektiver Inhibitor von CDK4 und CDK6 entwickelt. In enzymatischen Untersuchungen war die Hemmwirkung der Substanz gegenüber dem Cyclin D1/CDK4-Komplex am stärksten ausgeprägt und 14x höher als die gegenüber Cyclin D1/CDK6 [8, 12, 13]. Abemaciclib verhindert die Phosphorylierung des Retinoblastomproteins, das damit als Tumorsuppressorprotein aktiv bleibt, und bewirkt so die Downregulierung von Transkriptionsfaktoren der Familie E2F. Auf diese Weise wird der Übergang des Zellzyklus von der G₁- in die S-Phase blockiert [7, 8]. Es kommt zum Zellzyklusarrest; das Tumorstadium wird supprimiert.

Anhaltende Proliferationshemmung dank kontinuierlicher Gabe*

Präklinische Untersuchungen weisen darauf hin, dass eine kontinuierliche Hemmung von CDK4 und CDK6 für eine anhaltende Wachstumshemmung wichtig ist, während

eine kurzzeitige Inhibition nur zu einem zeitlich limitierten Zellzyklusarrest führt [12, 13]. Zusätzlich konnte für Abemaciclib gezeigt werden, dass die kontinuierliche Hemmung in ER-positiven Brustkrebs-Zelllinien einen Rebound-Effekt, d.h. eine erneute Retinoblastomprotein-Phosphorylierung, verhinderte. Damit unterliegen diese Zellen dem Alterungsprozess und werden durch Apoptose eliminiert [8]. Die CDK4 & 6 Inhibition durch Abemaciclib ließ sich klinisch bei Tumorproben anhand der gehemmten Phosphorylierung des Retinoblastomproteins und der Hemmung von Topoisomerase-I-alpha nachweisen [8]. In Xenograft-Modellen des Mammakarzinoms führte die kontinuierliche tägliche Gabe des CDK4 & 6 Inhibitors* in klinisch relevanter Konzentration als Monotherapie oder in Kombination mit Anti-Östrogenen zu einer nachweislichen Tumorschrumpfung [8].

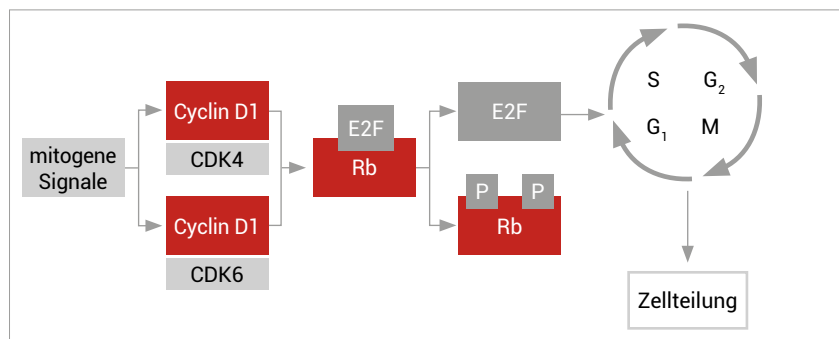


Abb. 1: Der Cyclin D1/CDK4 & 6-Retinoblastom-Signalweg (mod. nach [11]).
CDK=Cyclin-abhängige Kinase, Rb=Retinoblastomprotein, P=Phosphorylierung, E2F=E2-Transkriptionsfaktor

Editorial Indikation Studien Therapie Statement Literatur Impressum

*Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg 2x tgl. Verzenios® und sollte kontinuierlich eingenommen werden, sofern keine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftritt. Bestimmte Nebenwirkungen können eine Dosisunterbrechung und/oder -reduktion erforderlich machen. Weitere Informationen entnehmen Sie der Fachinformation (Stand 11/2018).

**Abemaciclib wurde in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant von der Europäischen Kommission zugelassen. Die Monotherapie ist nicht Teil der europäischen Zulassung.

***In prospektiven und retrospektiven Subgruppenanalysen zu den Zulassungsstudien MONARCH-2 und -3 wurden folgende Krankheitsmerkmale als prognostisch ungünstige Faktoren identifiziert: Lebermetastasen, PgR-, hohes Tumorstadium oder kurzes TFI (< 36 Monate) [18].

Editorial

Indikation

Studien

Therapie

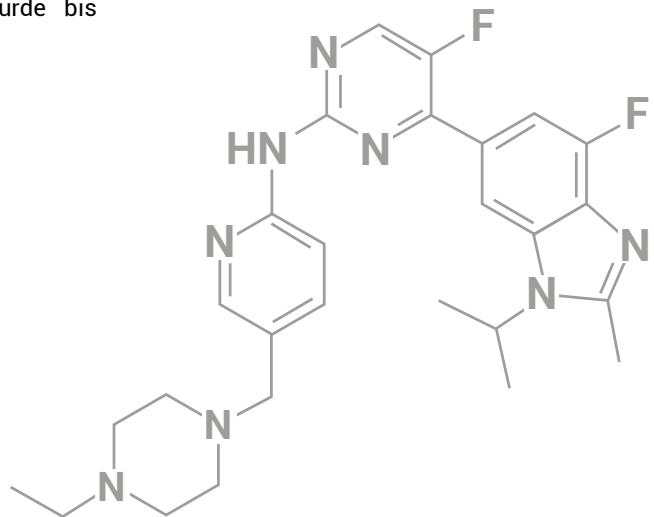
Statement

Literatur

Impressum

Basierend auf Daten einer Phase-I-Studie bei unterschiedlichen Tumorarten, in der sich Abemaciclib als Monosubstanz** beim therapierefraktären metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom als effektiv und in der verabreichten Dosis als verträglich erwies, wurde die einarmige Phase-II-Studie MONARCH-1 initiiert [14, 15]. Die Studie umfasste 132 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasierten Brustkrebs, die unter endokriner Therapie progredient waren und in der palliativen Situation bereits 1-2 Chemotherapien erhalten hatten. Die Abemaciclib-Monotherapie** wurde bis

zum Progress oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität in einer Dosis von 200 mg alle 12 Stunden kontinuierlich (Tag 1-28 in 28-tägigen Zyklen) durchgeführt*. In dieser Studie bei stark vorbehandelten Patientinnen mit relativ ungünstiger Prognose*** zeigte Abemaciclib eine vielversprechende Aktivität mit einer objektiven Ansprechrates (primärer Endpunkt) von 19,7% und einer klinischen Benefitrate von 42,4% und wurde daraufhin in 2 großen Phase-III-Studien (MONARCH-2, MONARCH-3) weiter geprüft.



*Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg 2x tgl. Verzenio® und sollte kontinuierlich eingenommen werden, sofern keine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftritt. Bestimmte Nebenwirkungen können eine Dosisunterbrechung und/oder -reduktion erforderlich machen. Weitere Informationen entnehmen Sie der Fachinformation (Stand 11/2018).

**Abemaciclib wurde in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant von der Europäischen Kommission zugelassen. Die Monotherapie ist nicht Teil der europäischen Zulassung.

***In prospektiven und retrospektiven Subgruppenanalysen zu den Zulassungsstudien MONARCH-2 und -3 wurden folgende Krankheitsmerkmale als prognostisch ungünstige Faktoren identifiziert: Lebermetastasen, PgR-, hohes Tumorgrading oder kurzes TFI (< 36 Monate) [18].

Zulassungsstudien

MONARCH-3: Phase-III-Studie zur Erstlinientherapie

An der in 22 Ländern durchgeführten randomisierten doppelblinden Phase-III-Studie MONARCH-3 waren 493 postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenen Brustkrebs beteiligt, die in der fortgeschrittenen Situation keine systemische Vortherapie erhalten hatten [16]. Sie wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Therapie mit Abemaciclib (150 mg 2x/Tag) in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol/Letrozol) oder mit Placebo + Aromatasehemmer zugeteilt (Abb. 2). Primärer Endpunkt war das durch die Prüfer ermittelte progressionsfreie Überleben (PFS).

Halbierung des Progressionsrisikos

Die Daten zeigten ein signifikant verbessertes PFS zu Gunsten der Kombinationstherapie mit Abemaciclib [17]. Das mediane PFS betrug in dem Arm Placebo + Aromataseinhibitor 14,8 Monate. Dagegen lag der PFS-Median im Arm mit Abemaciclib + Aromataseinhibitor bei 28,2 Monaten (HR=0,54; 95%-KI: 0,42-0,70; $p=0,000002$; Abb. 3). Der durch Abemaciclib erreichte PFS-Vorteil galt für alle vorab definierten Subgruppen, unabhängig von Alter, Ethnie, Metastasenlokalisierung, endokriner Vortherapie, ECOG-Performance-Status (PS), PgR-Status, Vorliegen von Lebermetastasen und therapiefreiem Intervall. Auch Patientinnen mit prognostisch ungünstigen Faktoren*** wie kurzem therapiefreiem Intervall

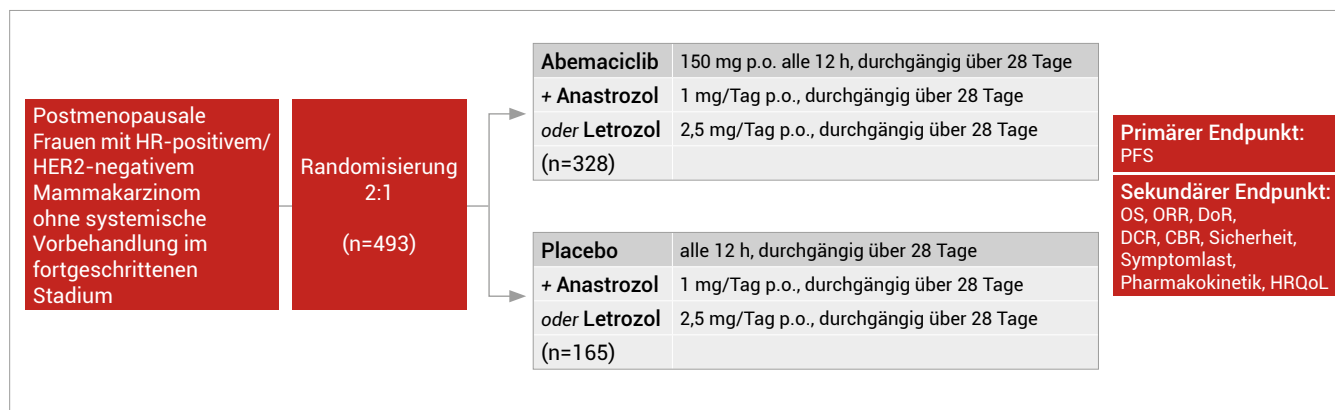
Editorial Indikation Studien Therapie Statement Literatur Impressum 

Abb. 2: Design der Phase-III-Studie MONARCH-3 (mod. nach [16]). OS=Gesamtüberleben, ORR=Gesamtansprechrate, DoR=Dauer des Ansprechens, DCR=Krankheitskontrollrate, CBR=Klinische Benefitrate, HRQoL=Gesundheitsbezogene Lebensqualität

*Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg 2x tgl. Verzenios® und sollte kontinuierlich eingenommen werden, sofern keine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftritt. Bestimmte Nebenwirkungen können eine Dosisunterbrechung und/oder -reduktion erforderlich machen. Weitere Informationen entnehmen Sie der Fachinformation (Stand 11/2018).

**Abemaciclib wurde in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant von der Europäischen Kommission zugelassen. Die Monotherapie ist nicht Teil der europäischen Zulassung.

***In prospektiven und retrospektiven Subgruppenanalysen zu den Zulassungsstudien MONARCH-2 und -3 wurden folgende Krankheitsmerkmale als prognostisch ungünstige Faktoren identifiziert: Lebermetastasen, PgR-, hohes Tumorgading oder kurzes TFI (< 36 Monate) [18].

Editorial

Indikation

Studien

Therapie

Statement

Literatur

Impressum

(< 36 Monate), PgR-negativem Tumor, ungünstigem Tumorgrading oder mit Lebermetastasen (retrospektive Analyse) profitierten von der Zugabe von Abemaciclib: Kontroll-Patientinnen dieser beiden Subgruppen sprachen auf die alleinige Aromatasehemmer-Therapie sehr viel seltener an und waren viel schneller progredient [18]. Für diese Subgruppen scheint die Addition von Abemaciclib zur endokrinen Therapie nach Aussage der Studienleiter daher von besonderem Vorteil zu sein. Für wenige Patientinnen mit langem therapiefreien Intervall oder ausschließlichem Knochenbefall (prospektive Analyse) könnte eine endokrine Monotherapie geeignet sein.

Auch die Ansprechrate wurde durch die Abemaciclib-Gabe signifikant verbessert: Sie stieg bei Patientinnen mit messbarer Erkran-

kung von 45,5% im Placebo-Arm auf 61% bei zusätzlicher CDK4 & 6 Inhibition ($p=0,003$) [19]. Die Daten zum klinischen Benefit lassen ebenso einen Vorteil von Abemaciclib gegenüber Placebo erkennen (79% vs. 69,7%; $p=0,037$). Die mediane Remissionsdauer betrug 27,4 Monate im Abemaciclib-Arm und 17,5 Monate im Placebo-Arm [17].

Beherrschbares Nebenwirkungsprofil

Häufigste Nebenwirkungen bei zusätzlicher Abemaciclib-Gabe waren Diarrhö, Neutropenie, Fatigue und Übelkeit. Die Diarrhö war in vielen Fällen nur gering ausgeprägt (Grad 1 oder 2: Abemaciclib-Arm 44,6% bzw. 27,2% vs. 21,7% bzw. 6,8% im Placebo-Arm, Grad 3: 9,5% im Abemaciclib-Arm vs. 1,2% im Placebo-Arm). Sie trat im Abemaciclib-Arm nach median 8 Tagen

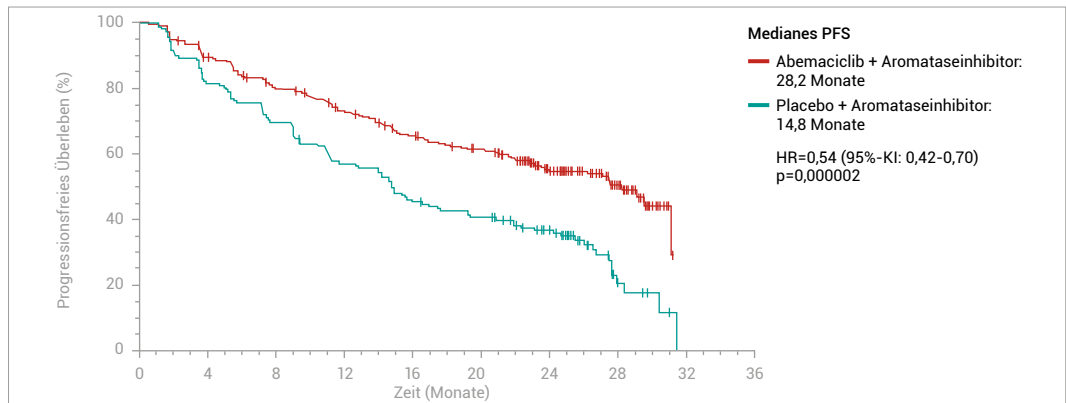


Abb. 3: MONARCH-3: Progressionsfreies Überleben (PFS; primärer Endpunkt) unter der Therapie mit einem Aromataseinhibitor + Abemaciclib oder + Placebo (mod. nach [17]).

*Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg 2x tgl. Verzenios® und sollte kontinuierlich eingenommen werden, sofern keine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftritt. Bestimmte Nebenwirkungen können eine Dosisunterbrechung und/oder -reduktion erforderlich machen. Weitere Informationen entnehmen Sie der Fachinformation (Stand 11/2018).

**Abemaciclib wurde in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant von der Europäischen Kommission zugelassen. Die Monotherapie ist nicht Teil der europäischen Zulassung.

***In prospektiven und retrospektiven Subgruppenanalysen zu den Zulassungsstudien MONARCH-2 und -3 wurden folgende Krankheitsmerkmale als prognostisch ungünstige Faktoren identifiziert: Lebermetastasen, PgR-, hohes Tumorgrading oder kurzes TFI (< 36 Monate) [18].

auf und hielt median 8 (Grad 3) bzw. 10,5 Tage (Grad 2) an [16]. Durch sofortige kurzfristige Gabe eines Anti-Diarrhoikums wie Loperamid konnte die Diarrhö gut behandelt werden, wobei > 80% der Patientinnen kein Grad 2-3 Ereignis im weiteren Verlauf der Therapie hatten. Eine Modifikation der Abemaciclib-Therapie wegen Durchfall war meist (ca. 70%) nicht erforderlich und nur 2,3% der Patientinnen mussten den CDK4 & 6 Inhibitor deswegen absetzen. Neutropenie trat bei 43,7% der Patientinnen – überwiegend in Zyklus 2 – auf. Typischerweise blieb die Neutrophilenzahl nach dem Abfall im Therapieverlauf stabil und normalisierte sich nach Absetzen von Abemaciclib. Die Häufigkeit schwerwiegender Neutropenien (Grad 3/4) lag bei 23,8%, febrile Neutropenien waren nur sehr selten (< 1%). Der Anstieg der Transaminasen (15,6% der Patientinnen) war nach Dosisreduktion relativ schnell komplett rückläufig [16].

MONARCH-2: Phase-III-Studie in Kombination mit Fulvestrant

In der Phase-III-Studie wurde Abemaciclib in Kombination mit dem Östrogenrezeptor-Antagonisten Fulvestrant als initiale oder nach vorangegangener endokriner Therapie geprüft [20]. Die in 19 Ländern durchgeführte Doppelblindstudie umfasste 669 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenen Brustkrebs, die unter der endokrinen Vortherapie

einen Progress erlitten hatten. Die Teilnehmerinnen durften nicht zuvor mit einer Chemotherapie behandelt worden sein oder mehr als eine endokrine Therapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben. Die Patientinnen wurden randomisiert im Verhältnis 2:1 dem experimentellen Arm mit Abemaciclib (150 mg alle 12 Stunden, durchgängig über 28 Tage) + Fulvestrant (500 mg i.m. 3x alle 2 Wochen, danach 500 mg i.m. alle 4 Wochen; n=446) oder dem Kontrollarm mit Fulvestrant + Placebo (n=223) zugeteilt. Prä- und perimenopausale Teilnehmerinnen wurden zusätzlich mit einem GnRh-Agonisten behandelt. Primärer Endpunkt von MONARCH-2 war das durch die Prüfarzte ermittelte PFS. Als sekundäre Endpunkte waren objektive Ansprechraten, Remissionsdauer, klinische Benefitrate sowie Sicherheit und Verträglichkeit definiert. Viszerale Metastasen fanden sich beim Studieneinschluss bei 55,8%, rein ossäre Metastasen bei 26,9%. Eine primäre endokrine Resistenz (definiert als ein Rezidiv während der ersten 2 Jahre unter adjuvanter endokriner Therapie oder eine Krankheitsprogression innerhalb der ersten 6 Monate der endokrinen Erstlinientherapie) lag bei 25,3% der Teilnehmerinnen vor [20].

PFS um mehr als 7 Monate verlängert

Zum Auswertungszeitpunkt erhielten noch 20,2% der Patientinnen im Placebo-Arm die Studienmedikation [20]. Im Abemaciclib-Arm

Editorial Indikation Studien Therapie Statement Literatur Impressum

*Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg 2x tgl. Verzenios® und sollte kontinuierlich eingenommen werden, sofern keine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftritt. Bestimmte Nebenwirkungen können eine Dosisunterbrechung und/oder -reduktion erforderlich machen. Weitere Informationen entnehmen Sie der Fachinformation (Stand 11/2018).

**Abemaciclib wurde in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant von der Europäischen Kommission zugelassen. Die Monotherapie ist nicht Teil der europäischen Zulassung.

***In prospektiven und retrospektiven Subgruppenanalysen zu den Zulassungsstudien MONARCH-2 und -3 wurden folgende Krankheitsmerkmale als prognostisch ungünstige Faktoren identifiziert: Lebermetastasen, PgR-, hohes Tumorgading oder kurzes TFI (< 36 Monate) [18].

Editorial

Indikation

Studien

Therapie

Statement

Literatur

Impressum

waren es mit einem Anteil von 38,1% fast doppelt so viele. Letztere erhielten median 15 Therapiezyklen gegenüber nur 9 Zyklen im Kontroll-Arm. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 19,5 Monaten betrug das mediane PFS im Abemaciclib-Arm 16,4 Monate, im Kontroll-Arm dagegen nur 9,3 Monate. Der Unterschied entspricht einer signifikanten Reduktion des Progressionsrisikos um relativ 45% (HR=0,55; $p<0,001$; Abb. 4). Das Ergebnis der verblindeten zentralen PFS-Analyse stimmte mit der Auswertung durch die Prüferärzte gut überein (HR=0,46; $p<0,001$). Das PFS von median 16,4 Monaten unter der Abemaciclib-basierten Therapie und die mehr als 7-monatige Verbesserung im Vergleich zum Kontroll-Arm stellen überzeugende Daten bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs und Progress

unter endokriner Vortherapie dar. Die zusätzliche Gabe von Abemaciclib zu Fulvestrant führte in allen Subgruppen zu einer PFS-Verlängerung, unabhängig von der Art der endokrinen Resistenz (primär oder sekundär), PgR-Status, Metastasenlokalisierung, Alter, Ethnie, ECOG-PS, Menopausenstatus und Zahl befallener Organe [20].

Zudem konnte die Ansprechrate durch die Abemaciclib-Addition im Vergleich zum Kontroll-Arm mehr als verdoppelt werden (35,2% vs. 16,1%; $p<0,001$). Generell ist es eher untypisch, dass endokrin-basierte Therapien zu einer ausgeprägten Tumorschrumpfung führen [20]. 14 Patientinnen im Abemaciclib-Arm (3,1%), aber nur eine im Kontroll-Arm (0,4%) zeigten eine komplette Remission. Die Remissionen waren in beiden Armen lang anhaltend: bei den Respondern dauerte das Ansprechen ≥ 12 Monate an. Die mediane Remissionsdauer war bei den zusätzlich mit Abemaciclib behandelten Patientinnen zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht erreicht. Bei Patientinnen mit messbarer Erkrankung lag die Ansprechrate im Abemaciclib-Arm bei 48,1%, im Placebo-Arm hingegen nur bei 21,3% ($p<0,001$). Zudem ergab eine exploratorische Analyse, dass im Abemaciclib-Arm nach 12 Therapiezyklen eine im Schnitt 62,5%ige Tumorschrumpfung erreicht worden war, während die Tumorgöße im Placebo-Arm nur um durchschnittlich 32,8% abgenommen

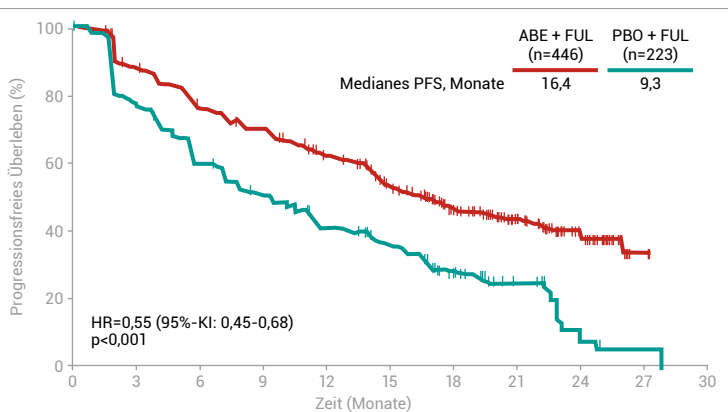


Abb. 4: MONARCH-2: Progressionsfreies Überleben (PFS) unter der Therapie mit Fulvestrant + Abemaciclib oder + Placebo (mod. nach [18]). ABE=Abemaciclib, FUL=Fulvestrant, PBO=Palbociclib

*Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg 2x tgl. Verzenios® und sollte kontinuierlich eingenommen werden, sofern keine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftritt. Bestimmte Nebenwirkungen können eine Dosisunterbrechung und/oder -reduktion erforderlich machen. Weitere Informationen entnehmen Sie der Fachinformation (Stand 11/2018).

**Abemaciclib wurde in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant von der Europäischen Kommission zugelassen. Die Monotherapie ist nicht Teil der europäischen Zulassung.

***In prospektiven und retrospektiven Subgruppenanalysen zu den Zulassungsstudien MONARCH-2 und -3 wurden folgende Krankheitsmerkmale als prognostisch ungünstige Faktoren identifiziert: Lebermetastasen, PgR-, hohes Tumorigradung oder kurzes TFI (< 36 Monate) [18].

hatte. Die klinische Benefitrate war mit 72,2% durch Abemaciclib-Zugabe ebenfalls deutlich höher als durch Zugabe von Placebo mit lediglich 56,1% ($p < 0,001$) [20]. Auch in der MONARCH-2-Studie profitierten besonders Patientinnen mit ungünstigen prognostischen Faktoren*** wie undifferenzierten, schnell wachsenden, PgR-negativen Tumoren oder Lebermetastasen besonders von der Zugabe von Abemaciclib [18]. Daten zum Gesamtüberleben waren zum Zeitpunkt der letzten Auswertung noch unreif.

Gut handhabbares Nebenwirkungsprofil

Wie in MONARCH-3 waren Diarrhö, Neutropenie, Fatigue und Übelkeit die häufigsten Nebenwirkungen der Therapie mit Abemaciclib

+ Fulvestrant. Die meisten dieser unerwünschten Ereignisse waren mit Schweregraden von 1-2 leicht. Schwere, möglicherweise therapiebedingte Nebenwirkungen traten bei 8,8% der zusätzlich mit Abemaciclib und bei 1,3% der zusätzlich mit Placebo behandelten Patientinnen auf, wobei Diarrhöen mit 13,4% Grad 3 im Abemaciclib-Arm am häufigsten waren (Placebo: 0,4%). Diese traten üblicherweise früh im ersten Therapiezyklus auf und konnten wie in MONARCH-3 durch Anti-Diarrhoika und Dosisanpassungen gut kontrolliert werden. Auch hier benötigten gut 70% der Betroffenen keinerlei Dosismodifikation. Häufigste schwere unerwünschte Ereignisse waren Thromboembolien bei 9 Patientinnen (2%) im Verum- und bei einer Patientin (0,4%) im Placebo-Arm [20]. Die Behandlung mit Abemaciclib führte bei

PFS	MONARCH-1		MONARCH-2		MONARCH-3	
	Abemaciclib	Abemaciclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant	Abemaciclib + NSAI	Placebo + NSAI	
Median, Monate (95%-KI)	6,0 (4,2-7,5)	16,4	9,3	28,2	14,8	
HR (95%-KI)	-	0,55 (0,45-0,68); $p < 0,0000001$		0,540 (0,41-0,69); $p < 0,000002$		
Objektive Remissionsrate %, (95%-KI)	MONARCH-1		MONARCH-2		MONARCH-3	
	Abemaciclib	Abemaciclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant	Abemaciclib + NSAI	Placebo + NSAI	
Intent-to-treat-Kollektiv	19,7 (13,3-27,5)	35,2 (30,8-39,6)	16,1 (11,3-21,0)	49,7 (42,8-53,6)	37 (27,3-41,8)	
Patientinnen mit messbarer Erkrankung	-	48,1 (42,6-53,6)	21,3 (15,1-27,6)	69,7 (53,3-65,1)	45,5 (35,3-52,4)	

Tab. 1: Zusammenstellung der Wirksamkeitsdaten zu Abemaciclib in den Studien MONARCH-1, MONARCH-2 und MONARCH-3 (mod. nach [15-18]). HR=Hazard-Ratio, KI=Konfidenzintervall, NSAI=nicht-steroidaler Aromatasehemmer

*Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg 2x tgl. Verzenios® und sollte kontinuierlich eingenommen werden, sofern keine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftritt. Bestimmte Nebenwirkungen können eine Dosisunterbrechung und/oder -reduktion erforderlich machen. Weitere Informationen entnehmen Sie der Fachinformation (Stand 11/2018).

**Abemaciclib wurde in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant von der Europäischen Kommission zugelassen. Die Monotherapie ist nicht Teil der europäischen Zulassung.

***In prospektiven und retrospektiven Subgruppenanalysen zu den Zulassungsstudien MONARCH-2 und -3 wurden folgende Krankheitsmerkmale als prognostisch ungünstige Faktoren identifiziert: Lebermetastasen, PgR-, hohes Tumorgading oder kurzes TFI (< 36 Monate) [18].

Editorial

Indikation

Studien

Therapie

Statement

Literatur

Impressum

einigen Patientinnen zu einem Anstieg der Kreatinin-Serumwerte. Sie waren durch verminderte Kreatininsekretion in Nierentubuli verursacht, reversibel nach Therapieende und gingen nicht mit Veränderungen der Nierenfunktionsmarker wie Harnstoff, Cystatin C oder der berechneten glomerulären Filtrationsrate auf Basis von Cystatin C einher [8].

Eine Übersicht über die Wirksamkeitsdaten der Studien MONARCH-1, MONARCH-2 und MONARCH-3 ist in der Tabelle 1 dargestellt.

Therapie

Auf Basis der Phase-III-Studien MONARCH-2 und MONARCH-3 wurde Abemaciclib am 27.09.2018 von der Europäischen Kommission zur Behandlung von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorausgegangener endokriner Therapie zugelassen [8]. Bei Frauen in

der Prä- oder Perimenopause sollte die endokrine Therapie mit einem GnRH-Agonisten kombiniert werden.

Abemaciclib wird bei Kombination mit einer endokrinen Therapie (nicht-steroidaler Aromatasehemmer bzw. Fulvestrant) in einer Dosierung von 150 mg 2x täglich eingenommen. Die Einnahme kann kontinuierlich ohne Therapiepause erfolgen*. Basierend auf präklinischen Daten [12, 13] ermöglicht die kontinuierliche Inhibition einen dauerhaften Zellzyklusstillstand und kann so zu Seneszenz und Apoptose führen.

*Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg 2x tgl. Verzenios® und sollte kontinuierlich eingenommen werden, sofern keine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftritt. Bestimmte Nebenwirkungen können eine Dosisunterbrechung und/oder -reduktion erforderlich machen. Weitere Informationen entnehmen Sie der Fachinformation (Stand 11/2018).

**Abemaciclib wurde in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant von der Europäischen Kommission zugelassen. Die Monotherapie ist nicht Teil der europäischen Zulassung.

***In prospektiven und retrospektiven Subgruppenanalysen zu den Zulassungsstudien MONARCH-2 und -3 wurden folgende Krankheitsmerkmale als prognostisch ungünstige Faktoren identifiziert: Lebermetastasen, PgR-, hohes Tumorgrading oder kurzes TFI (< 36 Monate) [18].

Statement

von Prof. Dr. med. Nadia Harbeck

CDK4 & 6 Inhibitoren in AGO-Leitlinie empfohlen

„Mit der endokrinen Therapie steht uns beim fortgeschrittenen HR-positiven Mammakarzinom eine effektive und gut verträgliche Option zur Verfügung, die in Leitlinien als Mittel der ersten Wahl empfohlen wird. Allerdings ist die Entwicklung einer endokrinen Resistenz im Krankheitsverlauf quasi unvermeidlich, sodass eine Umstellung der Therapie erforderlich wird. Es ist erfreulich, dass uns inzwischen mit den CDK4 & 6 Inhibitoren eine neue Wirkstoffklasse zur Verfügung steht, die in Kombination mit der endokrinen Therapie zu einer eindrucksvollen Steigerung der Effektivität führt.

In der EU sind mittlerweile drei CDK4 & 6 Inhibitoren beim HR-positiven, HER2-negativen fortgeschrittenen Brustkrebs zugelassen, die in den jeweiligen Phase-III-Studien alle gute Ergebnisse mit signifikanter Verlängerung des PFS gezeigt haben. Erste Phase-III-Überlebensdaten deuten darauf hin, dass sich der PFS-Vorteil in einen OS-Vorteil übertragen lässt. Abemaciclib unterscheidet sich von den beiden anderen im Intervall verabreichten Substanzen dieser Wirkstoffklasse durch die kontinuierliche Dosierung*. Die Konzentrationen von Abemaciclib

und seinen aktiven Metaboliten in der Zerebrospinalflüssigkeit sind vergleichbar mit den ungebundenen Plasmakonzentrationen.

Abemaciclib hat sich in drei Studien sowohl als Monotherapie** als auch in Kombination mit endokrinen Standardtherapien, d.h. Aromatasehemmern oder Fulvestrant, aufgrund seiner Wirksamkeit bewährt. Auch die Verträglichkeit der Therapie ist insgesamt vergleichsweise gut. Häufigste Nebenwirkung ist die Diarrhö, die aber meist nur leicht ausfällt und passager ist und bei vorheriger Aufklärung der Patientin und Verordnung eines Anti-Diarrhoikums wie Loperamid in der Regel gut kontrolliert werden kann. Außerdem können Neutropenien auftreten, die aber in den Händen onkologisch erfahrener Ärzte unproblematisch zu handhaben sind.

Die AGO hat auf die neuen Studiendaten zu CDK4 & 6 Inhibitoren bereits reagiert und die Therapie mit diesen Substanzen in die aktuellen Empfehlungen von 2018 integriert [4]: Abemaciclib wird hier in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder Fulvestrant mit einem „+“ empfohlen (vor Zulassung in Europa: Level of Evidence 1b, Empfehlungsgrad +). Abschließend kann man festhalten, dass die Einführung von CDK4 & 6 Inhibitoren in die Behandlung des HR-positiven Mammakarzinoms als wichtiger Fortschritt für betroffene Patientinnen zu werten ist.“

Editorial

Indikation

Studien

Therapie

Statement

Literatur

Impressum



Prof. Dr. med.
Nadia Harbeck

Brustzentrum,
Frauenklinik der Universität
München (LMU)

*Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg 2x tgl. Verzenios® und sollte kontinuierlich eingenommen werden, sofern keine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftritt. Bestimmte Nebenwirkungen können eine Dosisunterbrechung und/oder -reduktion erforderlich machen. Weitere Informationen entnehmen Sie der Fachinformation (Stand 11/2018).

**Abemaciclib wurde in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant von der Europäischen Kommission zugelassen. Die Monotherapie ist nicht Teil der europäischen Zulassung.

***In prospektiven und retrospektiven Subgruppenanalysen zu den Zulassungsstudien MONARCH-2 und -3 wurden folgende Krankheitsmerkmale als prognostisch ungünstige Faktoren identifiziert: Lebermetastasen, PgR-, hohes Tumorigradung oder kurzes TFI (< 36 Monate) [18].

Literatur

- International Agency for Research on Cancer; World Health Organization, Press Release N° 263_2018. https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/pr263_E.pdf
- https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf
- Rahman A, Iqbal C. Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer. Bentham Science Publishers, 2016.
- Guidelines Breast Version 2018. Online unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2018.pdf
- S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Dezember 2017; AWMF-Registernr.: 032-450L.
- Normanno N et al. Endocr Relat Cancer 2005;12:721-747.
- Ku H et al. J Hematol Oncol 2017; doi: 10.1186/s13045-017-0467-2.
- Lilly Verzenios® Fachinformation, Stand Nov. 2018 (v1.0).
- Altucci L et al. Oncogene 1996;12:2315-2324 (v1.0).
- Prall OW et al. J Biol Chem 1997;272:10882-10894 (v1.0).
- Shapiro GI. J Clin Oncol 2006;24:1770-1783 (v1.0).
- Torres-Guzmán R et al. Oncotarget 2017;9:69439-69507.
- Gelbert LM et al. Invest New Drugs 2014;32:825-837 (v1.0).
- Patnaik A et al. Cancer Discov 2016;6:740-753 (v1.0).
- Dickler MN et al. Clin Cancer Res 2017;23:5218-5224 (v2.0).
- Goetz MP et al. J Clin Oncol 2017;32:3638-3646. AT_MONARCH-3 Reprint (v1.0).
- Goetz MP et al. Abstract CT040; Presented at: American Association for Cancer Research Annual meeting (AACR), 14-18 April, 2018, Chicago.
- Di Leo A et al. npj Breast Cancer 2018; 4:41.
- Johnston S et al. npj Breast Cancer 2019;5:5.
- Sledge GW et al. J Clin Oncol 2017;35:2875-2884 (v1.0).

Information basierend auf: Verzenios® Fachinformation, Stand November 2018

Verzenios® 50 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten. **Wirkstoff:** Abemaciclib. **Zus.:** Jede Filmtablette enthält entsprechend der Bezeichnung 50 mg, 100 mg bzw. 150 mg Abemaciclib; **Sonstige Best.:** Tablettkern: Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-Hydrat, Natriumstearylfumarat; Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), Talkum (E553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) [nur bei 50 mg und 150 mg Tabletten], Eisen(III)-oxid (E172) [nur bei 50 mg Tabletten]. **Anwend.:** zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH=Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden. **Gegenanz.:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenw.:** sehr häufig (≥ 1/10): Diarrhö, Infektionen, Neutropenie, Anämie, Fatigue, Übelkeit, Erbrechen und verminderter Appetit, Leukopenie, Thrombozytopenie, Dysgeusie, Schwindel, Alopezie, Pruritus, Ausschlag, Pyrexie, ALT- und AST- Erhöhung; häufig (≥ 1/100, < 1/10): Lymphopenie, erhöhter Tränenfluss, venöse Thromboembolie, trockene Haut, Muskelschwäche; Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100): febrile Neutropenie. **Warnhinw.:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Enthält Lactose. **Weitere Hinweise:** Siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. Pharm. Unternehmer:** Eli Lilly Nederland B.V.; Papendorpseweg 83; 3528 BJ Utrecht; Niederlande. **Vertrieb:** Lilly Deutschland GmbH, Werner-Reimers-Straße 2-4, 61352 Bad Homburg, Deutschland. **Stand der Information:** Nov. 2018

Editorial

Indikation

Studien

Therapie

Statement

Literatur

Impressum

Impressum

WIRKSTOFFPROFIL

Diese Ausgabe von WIRKSTOFFPROFIL entstand mit freundlicher Unterstützung von Lilly Deutschland GmbH.

2. überarbeitete Auflage, 2019

Herausgeber

rs media GmbH
 Watmarkt 1
 93047 Regensburg
 Tel.: 0941/58403-0
 Fax: 0941/58403-79
 info@rsmedia-verlag.de
 www.rsmedia-verlag.de
 www.journalonko.de

Geschäftsführung

Stephan Kröck

Redaktionsleitung

Antje Blum M.A.

Redaktion

Judith Proske, Ute Mayer, Stephanie Käuffl

Autorin

Dr. med. Kathrin Arnheim

Layout

Janet Müller

Marketing/Vertrieb

Árpád Gridi-Papp

Druck

Erhardi Druck GmbH, Regensburg

Copyright

Der Verlag behält sich das ausschließliche Recht der Verbreitung, Übersetzung und jeglicher Wiedergabe auch von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikrofilm, EDV-Verwertung, Funk- oder Fernsehaufzeichnungen vor.

Originalien

Veröffentlicht werden nur Arbeiten, die an anderer Stelle weder angeboten noch erschienen sind. Die Autoren sind verpflichtet, zu prüfen, ob Urheberrechte Dritter berührt werden. Eine redaktionelle Bearbeitung bleibt vorbehalten.

Hinweis

Die angegebenen Dosierungen sollten in jedem Fall mit dem Beipackzettel der verwendeten Medikamente verglichen werden.

JOURNAL ONKOLOGIE ist Standesorgan des Berufsverbands der Niedergelassenen Gynäkologischen Onkologen in Deutschland e.V. (BNGO) und des Interessenverbandes zur Qualitätssicherung in der Uro-Onkologie in Deutschland e.V. (d-uo Deutsche Uro-Onkologen).

Die Europäische Kommission stellt unter <http://ec.europa.eu/consumers/odr/> eine Plattform zur außergerichtlichen Online-Streitbeilegung (sog. OS-Plattform) bereit. Wir sind zur Teilnahme an einem Streitbeilegungsverfahren vor einer Verbraucherschlichtungsstelle weder bereit noch verpflichtet.

Bildnachweise Titelseite

© Axel Kock/Fotolia.com (3D-Darstellung, Brust)

© evgenyjs1/Fotolia.com (Hand, Brust)

Editorial

Indikation

Studien

Therapie

Statement

Literatur

Impressum



Lilly