

Abemaciclib (Verzenio®) in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer als Initialtherapie bei fortgeschrittenem Mammakarzinom (ABC)

McGahan L

Als Schlüsselzellzyklusregulatoren interagieren Cyclin-abhängige Kinasen 4 und 6 (CDK4/6) mit Cyclin D, um das Retinoblastom (Rb) Protein zu phosphorylieren. Dieser Vorgang setzt Transkriptionsfaktoren frei, welche die Zellproliferation ermöglichen. Bei einem Östrogenrezeptor (ER)-positiven luminalen Mammakarzinom tritt eine Dysregulation des Zellzyklus durch den Verlust der Rb-Funktion oder eine Amplifikation von Cyclin D1 oder CDK auf. Abemaciclib ist ein CDK4/6-Inhibitor, welcher die Zellzyklusprogression verhindert. Es wird angenommen, dass diese Wechselwirkungen zur Hemmung des Tumorwachstums und zur Verhinderung einer Resistenz gegenüber einer endokrinen Therapie (ET) führt. Seit September 2017 ist Abemaciclib von der US Food and Drug Administration (FDA) für die folgenden zwei Indikationen zugelassen: (1) Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant für Hormonrezeptor (HR)-positive, humane epidermale Wachstumsfaktor 2 (HER2)-negative fortgeschrittene Mammakarzinom (ABC) Patientinnen, die während der Verabreichung von endokriner Therapie (ET) eine Progression erlitten und (2) Abemaciclib als Monotherapie für Patientinnen mit HR-positivem und HER2-negativem fortgeschrittenem Mammakarzinom, die nach der Verabreichung von ET eine Progression erlitten und eine Chemotherapie für metastasierte Erkrankungen erhielten. Derzeit hat Abemaciclib noch keine Marktzulassung in Europa erhalten.

In der Phase-III-Studie MONARCH 3 wurden 493 postmenopausale Frauen mit HR-positivem, humanem epidermale Wachstumsfaktor 2 (HER2)-negativem fortgeschrittenem Mammakarzinom (ABC), die keine vorherige systemische Behandlung für die Behandlung einer fortgeschrittenen Erkrankung erhalten haben, untersucht. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert, um entweder Abemaciclib oder Placebo plus einen nicht-steroidalen Aromatasehemmer zu erhalten. Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse lagen keine ausgereiften Daten zum Gesamtüberleben (OS) vor (Todesfälle: Abemaciclibgruppe: 32 [9,8%], Placebogruppe: 17 [10,3%]). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 17,8 Monaten betrug das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) in der Placebogruppe 14,7 Monate, während PFS in der Abemaciclibgruppe zu diesem Zeitpunkt nicht erreicht wurde. Über die Subgruppen hinweg wurde ein konsistenter PFS-Nutzen beobachtet: Patientinnen mit Indikatoren für eine schlechte Prognose, wie ein kurzes behandlungsfreies Intervall oder Lebermetastasen, profitierten von Abemaciclib stärker als jene mit längeren behandlungsfreien Intervallen oder einer reinen Knochenkrankung. Abemaciclib erhöhte auch die Gesamtansprechrate (ORR) um 13,7% und die klinische Erfolgsrate um 6,5%. Grad ≥ 3 Nebenwirkungen traten häufiger in der Abemaciclibgruppe als in der Placebogruppe (55,0% gegenüber 21,7%) auf; darunter insbesondere Neutropenie (21,1%), Diarrhoe (9,5%), Leukopenie (7,6%), erhöhte Alanin-Aminotransferase (6,1%) und Anämie (5,8%).

Insgesamt verringert Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie das Risiko einer Krankheitsprogression und erhöht die ORR gegenüber einer ET Monotherapie als initiale Therapie für HR-positives, HER2-negatives ABC bei postmenopausalen Frauen. Allerdings sind Daten zu OS und Lebensqualität notwendig, um zu bestätigen, dass Patientinnen auch im Zusammenhang mit zunehmenden Toxizitäten einen klinisch relevanten Nutzen im Zeitverlauf erzielen. Biomarkerstudien, welche die Zellproliferation verfolgen und das Rb-Protein und die ER-Aktivität untersuchen, könnten dabei



helfen, jene Patientinnengruppe zu identifizieren, die am meisten von Abemaciclib als Erstlinienbehandlung profitiert. Vergleichsstudien könnten Unterschiede in den Sicherheitsprofilen von CDK4/6-Inhibitoren identifizieren, welche ÄrztInnen bei der Auswahl des am besten geeigneten CDK4/6-Inhibitors unterstützen, um den individuellen Bedürfnissen der Patientinnen gerecht zu werden.

Der englische Volltext ist zu finden unter

http://eprints.hta.lbg.ac.at/1154/1/DSD_HSO_Nr.78.pdf