

## Kurzinformation zu Abemaciclib

Indikation: Hormonrezeptor-positiver, humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2 (HER2)-negativer lokal fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs

Lilly Deutschland GmbH

Wirkstoff:	<b>Abemaciclib</b>
Wirkstoffgruppe:	Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitor (Cyclin-abhängiger Kinase-Inhibitor, CDK4/6-Inhibitor); ATC Code: L01XE50 [1]
Darreichungsform:	Filmtabletten (50mg, 100mg, 150mg Filmtabletten)
Indikation und Zulassung:	<p>Abemaciclib befindet sich im Zulassungsprozess zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem 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. Gemäß der angestrebten Zulassung sollte bei prä- oder perimenopausalen Frauen die endokrine Therapie mit einem luteinisierenden Hormone-Releasing Hormone (LHRH)-Agonisten kombiniert werden [1].</p> <p>Die positive opinion wurde am 26. Juli 2018 durch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) erteilt [2].</p>
Allgemeine Informationen zum Brustkrebs (inkl. Prävalenz und Inzidenz):	<p>Mit ca. 69.000 Neuerkrankungen jährlich ist Brustkrebs die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau in Deutschland. Auf Basis der aktuellen Inzidenzraten erkrankt damit etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs [3]. Der HR-positiv (d. h. Östrogenrezeptor oder Progesteronrezeptor-positiv) Brustkrebs stellt mit ca. 60–80% der Brustkrebsfälle die häufigste Form in westlichen Ländern dar [4]. Die Häufigkeit des HR-positiven / HER2-negativen Brustkrebs liegt in einer Größenordnung von 54% [5] bis 68% [6-7].</p> <p>Trotz effektiver Primärtherapie und Fortschritten in der adjuvanten Behandlung treten bei etwa 20% der Patientinnen Fernmetastasen auf. In dieser Situation ist die Therapie in der Regel palliativ, d.h. eine Heilung ist nicht mehr möglich [8]. Beim Auftreten von Fernmetastasen als erster Progression beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nur 21,7% [9].</p> <p>Die metastasierte Erkrankung ist nicht heilbar und das mediane Überleben nach Diagnose beträgt ca. zwei bis drei Jahre [10]. Die endokrine (mit / ohne zielgerichtete Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor) Therapie gilt für HR-positiven / HER2-negativen Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen / metastasierten Stadium international als Therapie der Wahl und als Behandlungsstandard [11].</p>
Wirkmechanismus:	<p>Abemaciclib ist ein kompetitiver, reversibler CDK4/6-Inhibitor, der in die Zellzyklusregulation eingreift. CDK4 und CDK6 phosphorylieren und inaktivieren mit ihren Kinase-Domänen das Tumor-Suppressor-Protein Retinoblastom (Rb), das im aktiven Zustand den Transkriptionsfaktor E2F bindet. Das durch Rb freigesetzte E2F aktiviert im Zellkern die Transkription von Genen, die im nächsten Schritt des Zellzyklus benötigt werden. Als Konsequenz resultiert ein Fortschreiten des Zellzyklus.</p> <p>Die Behandlung mit Abemaciclib von ER-positiven Brustkrebs-Zelllinien führte zu einer Reduktion der Phosphorylierung des Rb-Proteins, einem Arrest der Zellen in der G1-Phase sowie einer Reduktion der Zellproliferation. Abemaciclib hemmte den Cyclin D1 / CDK4-Komplex mit einer ca. 14-fach größeren Selektivität für D1 / CDK4 im Vergleich zu Cyclin D3 / CDK6 [12].</p>
Empfohlene Dosierung:	<p>Die empfohlene Dosis Abemaciclib bei Anwendung in Kombination mit endokriner Therapie beträgt 150 mg zweimal täglich.</p> <p>Die Einnahme von Abemaciclib sollte ohne Unterbrechung fortgeführt werden, solange die Patientin klinisch von der Therapie profitiert oder bis zum Auftreten einer nicht-akzeptablen Toxizität.</p> <p>Dosisanpassungen sind in Abhängigkeit des Schweregrades der Nebenwirkungen (NW) für hämatologische oder nicht-hämatologische Toxizitäten (Diarrhoe, Leberenzyme ) vorzunehmen [1].</p>

Studienübersicht:	<p>Die <b>MONARCH-2</b>-Studie untersuchte Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die während oder nach vorangegangener endokriner Therapie eine Tumorprogression aufweisen.</p> <p>Abemaciclib+Fulvestrant verlängerte signifikant das mediane progressionfreie Überleben (PFS) im Vergleich zu Fulvestrant (median, 16,4 vs. 9,3 Monate; Hazard Ratio (HR), 0.553; 95%-KI, 0.449-0.681; P&lt;0.001) und zeigte eine signifikant erhöhte Gesamtansprechrate [13].</p> <p>Die multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie <b>MONARCH-3</b> untersuchte die Therapie mit Abemaciclib mit einem NSAI (Anastrozol oder Letrozol) im Vergleich zu Placebo mit einem NSAI bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen (nicht für eine kurative Therapie geeignet) oder metastasiertem Brustkrebs, die keine vorausgegangene systemische Therapie in diesem Krankheitsstadium erhalten haben [14]. Das mediane PFS der finalen Analyse war mit 28,18 Monaten im Abemaciclib vs. 14,76 Monate im Placebo-Arm statistisch signifikant verlängert (HR 0,540; 95%-KI: 0.418 - 0.698, p=0.000002) bei zudem signifikant erhöhter Gesamtansprechrate [15].</p>																																																																				
Geplante Markteinführung:	Die positive opinion wurde am 26. Juli 2018 durch das CHMP erteilt [2]. Die europäische Zulassung für Abemaciclib wird voraussichtlich im Oktober erfolgen.																																																																				
Sicherheit und Verträglichkeit:	<p>Entsprechend der vorläufigen Fachinformation sind die häufigsten NW Diarrhoe, Infektionen, Neutropenie, Anämie, Fatigue, Übelkeit, Erbrechen und verminderter Appetit.</p> <p>Die berichteten NW in den beiden Phase-3-Studien in Kombination mit endokriner Therapie waren [1]:</p> <table border="1" data-bbox="368 943 1377 2089"> <thead> <tr> <th>System-organklasse</th> <th>Alle Grade Toxizität (%)</th> <th>Grad 3 Toxizität (%)</th> <th>Grad 4 Toxizität (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> <i>Sehr häufig</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Infektionen</td> <td>43,6</td> <td>5,2</td> <td>1,0</td> </tr> <tr> <td><b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> <i>Sehr häufig</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Neutropenie</td> <td>45,1</td> <td>22,9</td> <td>2,5</td> </tr> <tr> <td>Leukopenie</td> <td>25,7</td> <td>8,5</td> <td>0,3</td> </tr> <tr> <td>Anämie</td> <td>30,1</td> <td>7,0</td> <td>0,1</td> </tr> <tr> <td>Thrombozytopenie</td> <td>14,3</td> <td>2,2</td> <td>1,0</td> </tr> <tr> <td><i>Häufig</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lymphopenie</td> <td>7,3</td> <td>3,0</td> <td>0,1</td> </tr> <tr> <td><i>Gelegentlich</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Febrile Neutropenie</td> <td>0,9</td> <td>0,7</td> <td>0,1</td> </tr> <tr> <td><b>Stoffwechsel und Ernährungsstörungen</b> <i>Sehr häufig</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Verminderter Appetit</td> <td>26,4</td> <td>1,3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td><b>Erkrankungen des Nervensystems</b> <i>Sehr häufig</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dysgeusie (Störungen des Geschmacksempfindens)</td> <td>14,3</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Schwindel</td> <td>12,9</td> <td>0,5</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	System-organklasse	Alle Grade Toxizität (%)	Grad 3 Toxizität (%)	Grad 4 Toxizität (%)	<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> <i>Sehr häufig</i>				Infektionen	43,6	5,2	1,0	<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> <i>Sehr häufig</i>				Neutropenie	45,1	22,9	2,5	Leukopenie	25,7	8,5	0,3	Anämie	30,1	7,0	0,1	Thrombozytopenie	14,3	2,2	1,0	<i>Häufig</i>				Lymphopenie	7,3	3,0	0,1	<i>Gelegentlich</i>				Febrile Neutropenie	0,9	0,7	0,1	<b>Stoffwechsel und Ernährungsstörungen</b> <i>Sehr häufig</i>				Verminderter Appetit	26,4	1,3	0	<b>Erkrankungen des Nervensystems</b> <i>Sehr häufig</i>				Dysgeusie (Störungen des Geschmacksempfindens)	14,3	0	0	Schwindel	12,9	0,5	0
System-organklasse	Alle Grade Toxizität (%)	Grad 3 Toxizität (%)	Grad 4 Toxizität (%)																																																																		
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> <i>Sehr häufig</i>																																																																					
Infektionen	43,6	5,2	1,0																																																																		
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> <i>Sehr häufig</i>																																																																					
Neutropenie	45,1	22,9	2,5																																																																		
Leukopenie	25,7	8,5	0,3																																																																		
Anämie	30,1	7,0	0,1																																																																		
Thrombozytopenie	14,3	2,2	1,0																																																																		
<i>Häufig</i>																																																																					
Lymphopenie	7,3	3,0	0,1																																																																		
<i>Gelegentlich</i>																																																																					
Febrile Neutropenie	0,9	0,7	0,1																																																																		
<b>Stoffwechsel und Ernährungsstörungen</b> <i>Sehr häufig</i>																																																																					
Verminderter Appetit	26,4	1,3	0																																																																		
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b> <i>Sehr häufig</i>																																																																					
Dysgeusie (Störungen des Geschmacksempfindens)	14,3	0	0																																																																		
Schwindel	12,9	0,5	0																																																																		

<b>Augenerkrankungen</b> <i>Häufig</i> Erhöhter Tränenfluss	6,8	0,1	0
<b>Gefäß-erkrankungen</b> <i>Häufig</i> Venöse Thromboembolien	5,3	1,7	0,3
<b>Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts</b> <i>Sehr häufig</i> Diarrhoe Übelkeit Erbrechen	84,6 43,5 27,7	11,7 2,1 1,2	0 0 0
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes</b> <i>Sehr häufig</i> Alopezie Pruritus Rash <i>Häufig</i> Trockene Haut	20,7 13,5 12,9 9,0	- - 1,0 -	- - 0 -
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen</b> <i>Häufig</i> Muskelschwäche	8,3	0,5	0
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort</b> <i>Sehr häufig</i> Fatigue Pyrexie	40,5 10,7	2,3 0,1	0 0
<b>Untersuchungen</b> <i>Sehr häufig</i> Alanin-Aminotransferase erhöht Aspartat-Aminotransferase erhöht	15,1 14,2	4,8 2,9	0,3 0

1. Eli Lilly Nederland B.V. Draft launch label. Verzenios® Filmtabletten. 2018.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation). Verzenios (Abemaciclib). EMA/CHMP/420258/2018. 26.Juli 2018. Aufgerufen am: 09.08.2018. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/004302/WC500252517.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004302/WC500252517.pdf).
3. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2013/2014; 11. Ausgabe. Kapitel 3.14 Brustdrüse - ICD-10 C50. 2017 06.12.2017. Report No.
4. Reinert T, Barrios CH. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. Ther Adv Med Oncol. 2015;7(6):304-320.

5. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Janicke M, et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. *Breast*. 2017;34:122-130.
6. Hartkopf AD, Huober J, Volz B, Nabieva N, Taran FA, Schwitulla J, et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors - Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast*. 2017;37:42-51.
7. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ribociclib (Kisqali®). Modul 3A. 2017.
8. Wörmann B, Aebi S, Balic M, Decker T, Fehm T, Greil R, et al. Onkopedia Leitlinie: Mammakarzinom der Frau - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand Januar 2018: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2018. Aufgerufen am: 25.07.2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>.
9. Tumorzentrum München. Tumormanual Mammakarzinome. 16 Auflage 2017.
10. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, et al. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of Oncology*. 2017;28(1):16-33.
11. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.0, 2017 AWMF Registernummer: 032-045OL 2017. Aufgerufen am: 25.07.2018. Verfügbar unter: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
12. Torres-Guzman R, Calsina B, Hermoso A, Baquero C, Alvarez B, Amat J, et al. Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer. *Oncotarget*. 2017.
13. Sledge GW, Jr., 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*. 2017;35(25):2875-2884.
14. 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*. 2017;35(32):3638-3646.
15. Eli Lilly and Company. JPBK Clinical Study Report Addendum for the Final Progression-Free Survival Analysis. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (Anastrozole or Letrozole) plus LY2835219, a CDK4/6 Inhibitor, or Placebo in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer with No Prior Systemic Therapy in this Disease Setting. 2018.