

Mariarosanna De Fina, Janette Monzillo, Valeria Sgarbi, Barbara Andria, Antonio Consiglio, Daniela Scala  
Area SIFO Informazione Scientifica, Educazione e Informazione Sanitaria

## Abemaciclib: nuovo inibitore delle Chinasi Ciclina-dipendenti CDK4/6 per il trattamento del carcinoma mammario HR+/HER2- metastatico

### BACKGROUND

Il cancro al seno è la neoplasia più frequente in assoluto per incidenza nella popolazione femminile e rappresenta la principale causa di mortalità per cancro nelle donne in tutto il mondo.<sup>1</sup> Si stima che nel 2008, in Italia, abbia colpito 52.800 donne e circa 500 uomini. In Italia il tumore della mammella rappresenta il 29% delle neoplasie femminili, seguito dai tumori del colon-retto (13%), del polmone (8%), della tiroide (6%) e del corpo dell'utero (5%).<sup>2</sup>

Nonostante i grandi progressi registrati nella diagnosi e nel trattamento, il cancro al seno presenta un impatto globale significativo dal punto di vista economico.<sup>1</sup>

Il sequenziamento del genoma e del trascrittoma del carcinoma mammario ha identificato il carcinoma mammario come una malattia maligna con vasta eterogeneità, classificabile in cinque sottotipi molecolari distinti; lumenale (classificato a sua volta in A e B), recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER2), arricchito, simile a basale e *claudin-low*.<sup>3</sup>

Tra questi, il lumenale rappresenta la tipologia più diffusa di carcinoma mammario ed è caratterizzato dall'iperespressione tipica del recettore degli estrogeni (ER) e/o del recettore del progesterone (PR), che può essere efficacemente bersagliato con la terapia ormonale.

Le terapie ormonali in regime sequenziale rappresentano gli schemi terapeutici standard di trattamento del carcinoma mammario avanzato positivo ai recettori ormonali (HR+).<sup>4</sup> Tuttavia, alcuni pazienti presentano una resistenza intrinseca o hanno acquisito tolleranza all'ormone o alla terapia endocrina (ET), compromettendo il prolungamento della sopravvivenza di questi ultimi. Il carcinoma mammario basale, caratterizzato da un fenotipo relativamente aggressivo e dallo stato assente di ER, PR e HER2, manca ancora di un'efficace strategia di trattamento.<sup>5</sup>

Gli ultimi decenni hanno visto grandi progressi nello sviluppo di nuove terapie efficaci, in particolare attraverso la deviazione delle cellule tumorali da un fenotipo di proliferazione verso uno stato di quiescenza.<sup>5-15</sup> Tra le terapie emergenti, gli inibitori della chinasi 4/6 ciclina-dipendenti (CDK4/6) sono i risultati più interessanti. CDK4/6 coordina la progressione del ciclo cellulare mediante combinazione reversibile con la ciclina D e il complesso bipartito di questi elementi fosforilati soppressori tumorali e fattori di trascrizione pivotali, contribuendo alla progressione del ciclo cellulare.<sup>7,9</sup> I ruoli essenziali di CDK4/6 nella regolazione del ciclo cellulare rendono queste chinasi obiettivi efficaci per la messa a punto di una strategia terapeutica contro il cancro, specialmente nel carcinoma mammario.<sup>7,9</sup> Gli inibitori altamente selettivi di CDK4/6 palbociclib (PD0332991), ribociclib (LEE011) e abemaciclib (LY2835219) hanno notevolmente prolungato la sopravvivenza libera da progressione (PFS).<sup>8</sup> Dai test enzimatici Abemaciclib ha evidenziato una attività

di inibizione delle cicline D1/CDK 4/6 e D3/CDK 14 volte più elevata rispetto agli altri due inibitori; prevenendo la fosforilazione della proteina soppressore del tumore del retinoblastoma, induce l'arresto del ciclo cellulare nella fase G1, bloccando la crescita cellulare.<sup>16</sup>

### SVILUPPI PRECLINICI ED EVIDENZE SCIENTIFICHE

Studi preclinici hanno dimostrato l'attività antitumorale di abemaciclib in un modello di carcinoma mammario HR+ e negativo per il recettore per il fattore di crescita epidermico 2 (HER2-).<sup>16</sup>

I modelli preclinici, in particolare, hanno dimostrato che l'inibizione continua, da parte di abemaciclib, è essenziale per promuovere un arresto prolungato del ciclo cellulare, inducendo ad apoptosi o senescenza cellulare, mentre l'inibizione a breve termine provoca un effetto rebound in seguito alla sospensione del trattamento.<sup>4</sup>

Inoltre, l'evidenza preclinica ha dimostrato un potenziale nuovo ruolo dell'abemaciclib nel promuovere l'immunità antitumorale attraverso un più elevato grado di presentazione dell'antigene e mediante l'inibizione selettiva della proliferazione delle cellule T regolatorie, ciò suggerisce la capacità della molecola stessa di operare attraverso molteplici meccanismi per favorire la regressione del tumore.<sup>4</sup>

La sicurezza e l'efficacia di Abemaciclib in monoterapia sono state valutate nello studio clinico di fase I che ha incluso 225 pazienti con tumori solidi metastatici.<sup>10</sup>

Lo studio prevedeva la somministrazione di una dose crescente (una volta al giorno e successivamente due volte al giorno) di Abemaciclib. L'effetto tossico dose-limitante evidenziato si è rivelato essere l'astenia piuttosto che la neutropenia, come accadeva con palbociclib e ribociclib.<sup>10</sup>

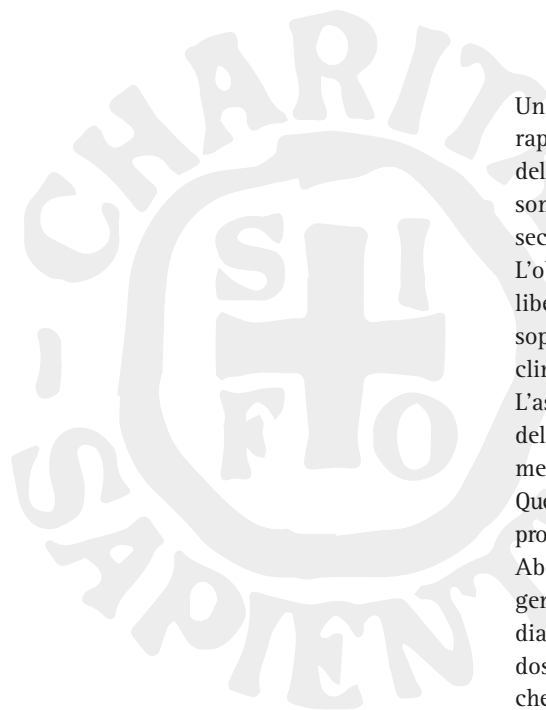
Il primo studio di fase II che descrive l'attività di Abemaciclib è il MONARCH 1, a singolo braccio, open label che ha previsto l'arruolamento di pazienti HR+, HER2-BC e con una storia di progressione.<sup>13</sup>

I dati che hanno portato all'approvazione di Abemaciclib arrivano da due studi clinici randomizzati e controllati in doppio cieco, MONARCH 2<sup>8</sup> e MONARCH 3<sup>15</sup> (Tabella 1). MONARCH 2 è uno studio di fase III randomizzato in doppio cieco, che confronta la sicurezza e l'efficacia della terapia di Abemaciclib in combinazione con Fulvestrant, rispetto a Fulvestrant più placebo, in donne con carcinoma alla mammella in stadio avanzato HR+/HER2- che ha progredito nei 12 mesi precedenti in seguito alla ricezione di non più di un precedente regime terapeutico con ET.

Il profilo di sicurezza di Abemaciclib più Fulvestrant era sostanzialmente coerente con quello riportato per altri inibitori di CDK 4 e 6, ad eccezione della diarrea. La maggior parte degli episodi di diarrea era di basso grado, si è verificata all'inizio del primo ciclo di trattamento ed è stata gestita con aggiustamento della dose e con la somministrazione di farmaci antidiarroici standard (n=322 [73,0%] Abemaciclib vs n=54 [24,2%] placebo). Eventi avversi gravi (Serious Adverse Events, SAE) sono stati riportati nel 22,4% delle pazienti nel braccio con Abemaciclib. Gli eventi tromboembolici sono stati i SAE più frequenti (n=9 [2,0%] abemaciclib vs n=1 [0,4%] placebo).<sup>8</sup>

Il braccio abemaciclib più fulvestrant ha raggiunto una PFS media di 16,4 mesi vs 9,3 mesi del braccio di controllo, con tassi di risposta a 12 mesi del 67,8% nel braccio abemaciclib e del 66,9% nel braccio placebo ed una riduzione delle dimensioni del tumore per il braccio abemaciclib del 62,5% vs 32,8% del placebo.<sup>8</sup>

L'efficacia e la sicurezza dell'associazione Abemaciclib più fulvestrant sono state valutate successivamente nello studio MONARCH 3: studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, in donne con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico, HR+, HER2- che non avevano ricevuto una precedente terapia sistemica per questa patologia.<sup>4,15</sup>



Un totale di 493 pazienti in post-menopausa è stato randomizzato secondo un rapporto 2:1 a ricevere Abemaciclib 150 mg due volte al giorno più un inibitore dell'aromatasi non steroideo (Non Steroidal Aromatase Inhibitor – NSAI) somministrato giornalmente alla dose raccomandata versus placebo più un NSAI secondo la stessa schedula.<sup>4</sup>

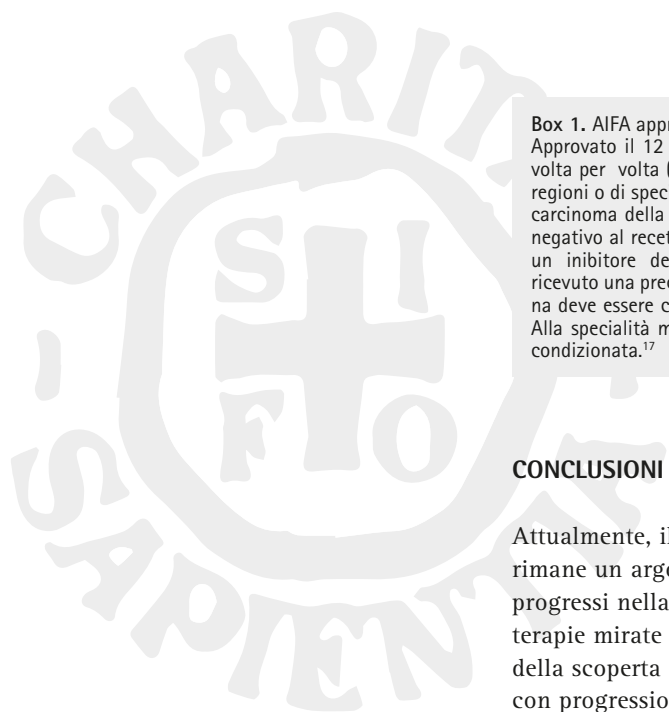
L'obiettivo primario dello studio è stato quello di investigare la sopravvivenza libera da progressione (PFS). Tra gli obiettivi secondari erano inclusi la sopravvivenza generale, il tasso di risposta obiettiva (ORR), il tasso di beneficio clinico (CBR) e la sopravvivenza globale (OS).

L'associazione Abemaciclib-NSAI ha avuto un impatto molto positivo sul controllo della malattia, consentendo di raddoppiare la PFS mediana da 14,76 mesi a 28,18 mesi, con un ORR del 61%.

Questi risultati corrispondono ad una riduzione clinicamente significativa del rischio di progressione della malattia o morte del 46% per le pazienti trattate con abemaciclib-NSAI. Abemaciclib in combinazione con un NSAI ha mostrato un profilo di tollerabilità generalmente prevedibile e accettabile: l'evento avverso più comune è stato la diarrea (82,3%), facilmente controllabile eventualmente tramite riduzione del dosaggio, senza alcun impatto sull'efficacia del trattamento. Seguiva la neutropenia che si è manifestata nel 43,7% dei casi.<sup>4,15</sup>

Tabella 1. Caratteristiche dei principali trial clinici

Studio	Tipologia di studio	Disegno dello studio	Periodo di follow-up	Numero di pazienti		Efficacia		Eventi Avversi	
				Abemaciclib n/N (%)	Trattamento standard n/N (%)	Relativa (ORR per pz con malattia misurabile)	Absoluta (ORR per tutti i pz)	Abemaciclib n/N (%)	Trattamento standard n/N (%)
MONARCH 2 <sup>8</sup>	Studio di fase III, Randomizzato, doppio cieco	<p>K mammario in stadio avanzato HR+/HER2- che ha progredito nei 12 mesi precedenti in seguito alla ricezione di non più di un precedente regime terapeutico con ET.</p> <p>Le pazienti eleggibili sono state randomizzate in un rapporto 2:1 a ricevere abemaciclib (150 mg, due volte al giorno) più fulvestrant (500mg Day 1 e Day 15) o placebo più fulvestrant (500mg Day 1 e Day 15).</p> <p>Età media delle PZ: 59 anni (range 32-91)</p>	19,5 mesi	446/669 (67%)	223/669 (33%)	48,1%	35,2%	<p>Diarrea: 381/441 (86,4%)</p> <p>Neutropenia: 203/441 (46,0%)</p> <p>Leucopenia: 125/441 (28,3%)</p>	<p>Diarrea: 55/223 (24,7%)</p> <p>Neutropenia: 9/223 (4,0%)</p> <p>Leucopenia: 4/223 (1,8%)</p>
MONARCH 3 <sup>15</sup>	Studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo	<p>Donne in postmenopausa con carcinoma mammario ricorrente HR +, HER2-locoregionale non suscettibile di resezione chirurgica o radioterapia con intento curativo o malattia metastatica che non hanno ricevuto una precedente terapia sistemica in ambiente avanzato.</p> <p>Le pazienti eleggibili sono state randomizzate in un rapporto 2:1 a ricevere abemaciclib (150 mg, due volte al giorno) più NSAI (1 mg di anastrozolo o 2,5 mg di letrozolo, scelta del medico, ogni giorno) o placebo più NSAI secondo la stessa schedula.</p> <p>Età media delle PZ: 62 anni (range 32-88)</p>	26,73 mesi	328/493 (67%)	165/493 (33%)	55,4%	45,1%	<p>Diarrea: 269/327 (82,3%)</p> <p>Neutropenia: 143/327(43,7%)</p> <p>Leucopenia: 72/327(22%)</p>	<p>Diarrea: 52/161 (32,3%)</p> <p>Neutropenia: 3/161(1,9%)</p> <p>Leucopenia: 4/161(2,5%)</p>



**Box 1. AIFA approva Abemaciclib «Verzenios»**

Approvato il 12 dicembre 2019 da AIFA, è soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta (RNRL), vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri individuati dalle regioni o di specialisti- oncologo. Abemaciclib «Verzenios» è indicato per il trattamento di donne con carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico, positivo ai recettori ormonali (HR), negativo al recettore del fattore umano di crescita epidermico di tipo 2 (HER2); in associazione con un inibitore delle aromatasi, o fulvestrant come terapia endocrina iniziale o in donne che hanno ricevuto una precedente terapia endocrina. Nelle donne in pre- o peri-menopausa, la terapia endocrina deve essere combinata con un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH). Alla specialità medicinale «Verzenios» (abemaciclib) viene riconosciuto il requisito dell'innovatività condizionata.<sup>17</sup>

**CONCLUSIONI**

Attualmente, il sequenziamento degli agenti endocrini in ambito metastatico rimane un argomento di studio e dibattito. Negli ultimi 20 anni, enormi progressi nella ricerca traslazionale hanno portato allo sviluppo di numerose terapie mirate per il trattamento del carcinoma mammario HR+/HER2-. Prima della scoperta degli inibitori CDK4/6, l'unica opzione terapeutica per pazienti con progressione di malattia era la chemioterapia, con una percentuale di risposta del 10-20%.

La medicina personalizzata implica conoscenze approfondite sulle tipologie di mutazioni che caratterizzano i diversi tipi di tumore, mentre l'avvento delle biopsie liquide e l'analisi delle lesioni secondarie tramite biopsia tumorale solida consentirà di facilitare l'identificazione delle mutazioni.

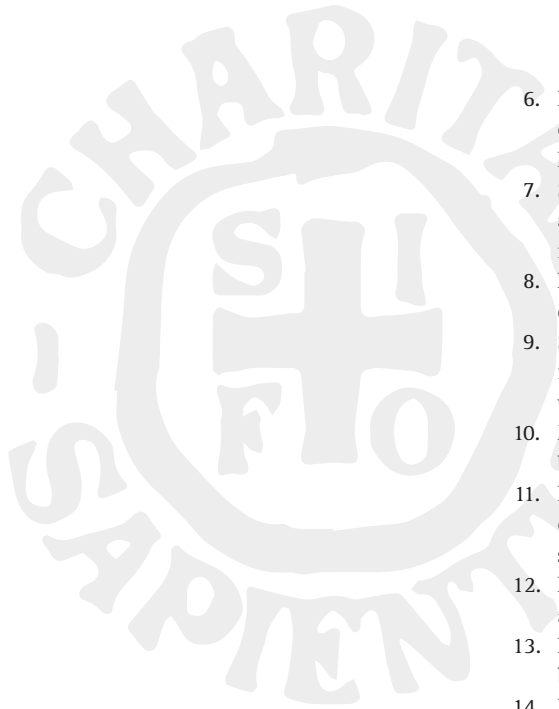
L'approvazione di abemaciclib aggiunge un'ulteriore opzione all'armamentarium di efficaci inibitori CDK4/6 attualmente a disposizione. Abemaciclib, come palbociclib e ribociclib, risponde all'urgente bisogno insoddisfatto dei pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- ed offre una più efficace opzione chemioterapica. Più specificamente degli altri inibitori CDK4/6, abemaciclib sembra ottenere risultati migliori soprattutto nei pazienti con prognosi peggiore.

Inoltre, la capacità di attraversare la barriera emato-encefalica e il potenziale sinergismo tra abemaciclib e immunoterapia target rappresentano risorse interessanti e offrono possibilità di terapie a combinazioni multiple più efficaci.<sup>18</sup>

Ulteriori studi devono essere ancora condotti, ma l'approvazione di AIFA e l'introduzione nell'elenco dei farmaci innovativi (Box1) consentirà ad un maggior numero di pazienti affetti da carcinoma mammario HR+/HER2- di accedere ad un'opzione terapeutica e ad un farmaco designato dall'FDA come Breakthrough Therapy.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality pattern in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancer in 2018. *Eur J of Cancer* 2018;103:356-87.
2. AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia. 2018 disponibile all'indirizzo [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/10/2018\\_NumeriCancro-operatori.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/10/2018_NumeriCancro-operatori.pdf) (ultimo accesso il 9 marzo 2020).
3. Aljohar BA, Kilani MA. Breast Cancer in Europe: Epidemiology, Risk Factors, Policies and Strategies. *A Literature Review. Glob J Health Sci* 2018;10.
4. Johnston S, Martin M, Di Leo A. et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2019;5:5.
5. Tamura K. Differences of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, palbociclib and abemaciclib, in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2019 ;49:993-8.



6. Hurvitz SA, Martin M, Press MP, 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* 2019;26:566-80.
7. Sledge GW Jr, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003;21:588-92.
8. Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res* 2016;18:17.
9. Sledge GW, Toi M, Neven P, 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;35:2875-84.
10. Xu H, Yu S, Liu Q, et al. Recent advances of highly selective CDK4/6 inhibitors in breast cancer. *J Hematol Oncol* 2017;10:97.
11. Flaherty KT, Lorusso PM, Demichele A, et al. Phase I, dose-escalation trial of the oral cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor PD 0332991, administered using a 21-day schedule in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:568-76.
12. McCartney A, Moretti E, Sanna G, et al. The role of abemaciclib in treatment of advanced breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10: 1758835918776925.
13. Martin JM, Goldstein LJ. Profile of abemaciclib and its potential in the treatment of breast cancer. *Onco Targets Ther* 2018;11:5253-9.
14. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, a phase 2 study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23:5218-24.
15. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:3638-46.
16. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol* 2014;25:1871-88.
17. Gazzetta Ufficiale n.291 del 12-12-2019. Riclassificazione del medicinale per uso umano "Verzenios". Available on: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/12/12/19A07689/sg> (ultimo accesso il 9 marzo 2020).
18. Corona SP, Generali D. Abemaciclib: a CDK4/6 inhibitor for the treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12:321-30.