

· 述评 ·

口服 CDK4/6 抑制剂 abemaciclib 的药理与临床

王钰^{1,2}, 董文靓³, 封宇飞^{1*}, 胡欣¹

(1. 北京医院 国家老年医学中心 药学部 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 北京 100730; 2. 北京大学 药学院, 北京 100083; 3. 沈阳药科大学 生命科学与生物制药学院, 沈阳 110016)

【摘要】 Abemaciclib 是一种新型口服细胞周期蛋白依赖性激酶 CDK4/6 抑制剂。2017 年 9 月 28 日, 美国 FDA 批准其用于激素受体阳性 (HR+) / 人类表皮生长因子 2 阴性 (HER-2) 的晚期或转移性乳腺癌; 本品对内分泌治疗无效的乳腺癌患者提供了一种新的靶向治疗选择。Abemaciclib 是 FDA 批准的第 3 个 CDK4/6 抑制剂, 也是唯一一个可以单独使用的 CDK4/6 抑制剂。本文就 abemaciclib 的作用机制、药动学、药物相互作用、临床试验及安全性等信息做一综述, 以期临床用药提供帮助。

【关键词】 abemaciclib; CDK4/6 抑制剂; HR 阳性; HER-2 阴性; 转移性乳腺癌

【中图分类号】 R979.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)04-0035-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.04.008

Pharmacological effects and clinical evaluation of abemaciclib—a new oral CDK4/6 inhibitor

WANG Yu^{1,2}, DONG Wen-liang³, FENG Yu-fei^{1*}, HU Xin¹

(1. Department of Pharmacy, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China; 2. School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing 100083, China; 3. College of Life Science and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

【Abstract】 Abemaciclib is a new oral cyclin-dependent kinase CDK4/6 inhibitor. On September 28, 2017, the U.S. Food and Drug Administration approved abemaciclib for hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2)-negative advanced or metastatic breast cancer with disease progression following endocrine therapy adult patients. Abemaciclib is the third paragraph CDK4/6 inhibitor approved by FDA, meanwhile it is only approved as individual therapy, which can provide a new targeting therapy choice for some breast cancer patients not responding to conventional treatment. In this paper, the properties, action mechanism, pharmacokinetics, drug interaction, clinical trials and applications of abemaciclib are summarized for the purpose of providing reference for clinical treatments.

【Key words】 abemaciclib; cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor; HR-positive; HER-2-negative; metastatic breast cancer

乳腺癌现已位居女性恶性肿瘤的首位。根据美国国家癌症研究所 (National Cancer Institute, NCI) 的研究表明^[1], 美国确诊的乳腺癌病例将从 2011 年的 28.3 万例预计增加到 2030 年的 44.4 万例, 增幅超过 50%。根据国家癌症中心发布的 2017 年《中国肿瘤登记年报》显示, 我国乳腺癌每年新发病例约 27.9 万, 并以每年 2% 左右的速度增长。同时依据 NCI 数据, 在所有乳腺癌患者中, HR+/

HER-2 的患者占到了 72%^[2]。

Abemaciclib (商品名 VERZENIO) 是由 Eli Lilly 公司研发的细胞周期蛋白依赖性激酶 CDK4/6 抑制剂^[3]。2017 年 9 月 28 日, 美国 FDA 批准其用于 HR+/HER-2 的晚期或转移性乳腺癌成人患者。此前 FDA 批准的同类药物帕博西尼 (palbociclib) 和 ribociclib, 这两种药均需与其他药物联用治疗 HR+/HER-2 的乳腺癌^[3-4], 且由于中性粒细胞的明

[收稿日期] 2018-02-26

[作者简介] 王钰, 男, 硕士研究生在读; 研究方向: 临床药学研究; Tel: 18811175621; E-mail: 348903531@qq.com

[通讯作者] *封宇飞, 男, 主任药师; 研究方向: 药物经济学、药品循证评价及医疗大数据应用研究; Tel: (010) 85133923; E-mail: fengyufei@126.com

显毒性而被迫采取三周治疗、一周中断的给药策略。Abemaciclib 是唯一可作为单独疗法使用的 CDK4/6 抑制剂,且无需给药假日。其化学结构如图 1 所示。本文就 abemaciclib 的作用机制、药动学、药物相互作用、临床试验及安全性等信息做一综述,以期临床用药提供参考。

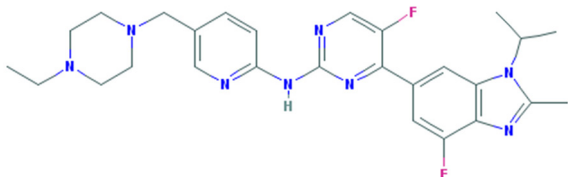


图 1 abemaciclib 的化学结构式

1 作用机制

细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDKs) 作为细胞周期的关键调节因子,是一类丝/苏氨酸激酶,通过与细胞周期蛋白 D (cyclin D) 结合,形成的 cyclin D-CDK4/6 复合物可磷酸化视网膜母细胞瘤基因 (retinoblastoma, Rb) 及其他 Rb 家族成员,继而释放转录因子 E2F,促进细胞周期相关基因的转录,使细胞由 G₁ 期 (DNA 合成前期) 向 S 期 (DNA 合成期) 转换^[5]。很多肿瘤中都存在“cyclin D-CDK4/6-INK4-Rb 通路”异常^[6],而这条通路的改变,将加速 G₁ 期进程,使得肿瘤细胞增殖加快而获得生存优势。在 HR+ 乳腺癌中,CDK4/6 的过度活跃非常频繁。目前,CDK4/6 已成为抗肿瘤的靶点之一,对乳腺癌具有明显的治疗价值。

Abemaciclib 是一种有选择性的、可逆的 CDK4/6 抑制剂,通过阻滞细胞周期的 G₁ 期进展至 S 期,降低 ER+ 乳腺癌细胞系的增殖。体外研究显示,持续暴露于 abemaciclib 中,能够抑制 Rb 磷酸化,并阻断细胞周期从 G₁ 到 S 期的进程,导致细胞的衰老和凋亡。在乳腺癌的异种移植模型中,每天不间断地给予 abemaciclib,无论是单一给药或与氟维司群的联用均可减少肿瘤的大小^[7]。

2 药代动力学^[7-8]

单次口服本品 200 mg 后,中位达峰时间 (T_{max}) 为 8 h,生物利用度为 45%。无论是单次给药,还是持续给药 (50~200 mg, 每日 2 次), AUC 和 C_{max} 均随剂量的增加而增加;持续给药 5d 后血药浓度可达稳态。高脂肪、高热量食物可使本品及

其活性代谢物的 AUC 增加 9%, C_{max} 升高 26%, 但无临床意义。在体外,本品主要与人血浆蛋白、血清白蛋白和 α -酸性糖蛋白结合。本品及其活性代谢产物 M2、M18、M20 的平均结合率为 96.3%、93.4%、96.8% 及 97.8%。本品平均表观分布容积约为 690.3 L。在晚期乳腺癌患者中, abemaciclib 及其活性代谢产物 M2 和 M20 在脑脊液中的药物浓度约等于其游离血浆浓度。本品主要经肝代谢,通过 CYP3A4 代谢为其主要的活性产物 N-去乙基-abemaciclib。其他代谢产物还包括 M20 (羟基-abemaciclib)、M18 (羟基-N-去乙基-abemaciclib) 和 M1 (氧化代谢产物)。其中 M2、M18、M20 均有生物活性,强度与 abemaciclib 相仿,这三种代谢产物的 AUC 分别占血浆总循环分析物的 25%、13% 和 26%。本品平均肝脏清除率为 26.0 L·h⁻¹,平均消除半衰期 18.3 h。本品主要经粪便排除 (81%),其中主要是本品代谢产物,尿液排出大约 3%。

3 临床研究

本品与氟维司群 (fulvestrant) 联用治疗曾接受过内分泌治疗、且病情出现恶化的 HR+/HER-2 的晚期或转移性乳腺癌患者;也可单用治疗曾接受过内分泌治疗、且病情出现恶化和化疗后转移的 HR+/HER-2 的晚期或转移性乳腺癌患者。

MONARCH2 是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验^[9]。本试验纳入 669 例 HR+/HER-2、晚期或转移性乳腺癌、经内分泌治疗后仍恶化的女性患者,这些患者中位年龄 60 岁,99% 患者 ECOG 评分 (一般健康状态评分) 为 0 或 1 (能正常活动与工作),17% 患者处于围绝经期。患者按照 2:1 的比例,随机分为治疗组 ($n=446$) 和安慰剂组 ($n=223$),分别口服本品 150 mg (每日 2 次) 或安慰剂,28 d 为 1 疗程,同时,每位患者均肌肉注射氟维司群 (500 mg, 第 1 个疗程的第 1 天和第 5 天,以后每个疗程的第 1 天)。在 MONARCH2 试验期间,围绝经期妇女应接受促性腺激素释放激素受体激动剂戈舍瑞林至少四周,主要终点为无进展生存期 (PFS),其他评价指标还包括总生存,客观缓解率 (ORR),缓解持续时间 (DOR),临床获益率 (CBR)、生存质量及安全性等。整个试验一直持续到患者

病情恶化、死亡或患者主动退出。如果出现剂量相关毒性,可减量或停药。在意向人群(ITT)中,治疗组与安慰剂组分别有379例(49.8%)和157例(70.4%)病情没有恶化(PFS),PFS期分别为16.4个月和9.3个月($HR\ 0.553$; $95\%CI$: $0.449\sim0.681$, $P<0.001$);治疗组与安慰剂组ORR分别为35.2%和16.1%($P<0.001$),其中分别有14例(3.1%)和1例(0.4%)完全缓解(CR),143例(32.1%)和35例(15.7%)部分缓解(PR),213例(47.8%)和133例(59.6%)疾病稳定(SD), $SD\geq 6$ 个月的患者分别有165例(37.0%)和89例(39.9%);治疗组与安慰剂组分别有40例(9.0%)和45例(20.2%)患者疾病进展(PD),疾病控制率(DCR, $DCR=CR+PR+SD$)分别为83.0%和75.8%($P=0.025$),临床获益率(CBR, $CBR=CR+PR+6$ 个月以上SD)分别为72.2%和56.1%($P<0.001$)。两组缓解时间均比较持久,分别有67.8%和66.9%的患者缓解期能达到12个月。整个试验没有统计出平均缓解期,到分析时,治疗组中仍有90例(57.3%)处在缓解期。在肿瘤可测量(measurable disease)的患者中,ORR分别为48.1%和21.3%($P<0.001$);12个疗程后,肿瘤尺寸分别缩小62.5%和32.8%,CR分别为11例(3.5%)和0,PR分别为142例(44.7%)和35例(21.3%),SD分别为109例(34.3%)和84例(51.2%), $SD\geq 6$ 个月的患者分别为80例(25.2%)和50例(30.5%),PD分别为10.1%和23.2%,DCR分别为82.4%和72.6%($P=0.012$),CBR分别为73.3%和51.8%($P<0.001$)。

另一项158个中心参与的随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验(MONARCH3)^[10],纳入493例HR+/HER-2、晚期转移性乳腺癌患者。这些患者平均年龄63岁,均为绝经后的妇女,局部复发、不适合手术切除或放疗根治。患者随机分组,分别口服本品(150 mg,每日2次, $n=328$)或安慰剂($n=165$),所有患者均口服阿那曲唑(1 mg,每日1次)或来曲唑(2.5 mg,每日1次)。主要终点为PFS,次要终点包括ORR、DOR、CBR、安全性等。研究终止时间为疾病进展或死亡。结果,79.1%的患者接受了来曲唑治疗,在分析截止时,治疗组和安慰剂组分别有49.4%和38.8%的患者继续接受治疗。治疗组和安慰剂组中位疗程分别

为16个和15个。所有患者中,共有194例患者疾病没有进展,其中,治疗组和安慰剂组分别有108例(32.9%)和86例(52.1%)。治疗组患者中位PFS显著长于安慰剂组患者($HR=0.54$; $95\%CI$: $0.41\sim0.72$; $P=0.000\ 021$),统计分析时,治疗组还未达到,安慰剂组PFS为14.7个月。治疗组DOR未达到,安慰剂组DOR为14.1个月。治疗组和安慰剂组CR分别为1.5%和0,PR分别为46.6%和34.3%,SD分别为40.5%和52.1%, $SD\geq 6$ 个月患者分别为29.9%和37.0%,PD分别为4.3%和7.3%;ORR分别为48.2%和34.5%($P=0.002$),CBR分别为78.0%和71.5%($P=0.101$);到分析结束时,两组分别仍有101例(63.9%)和34例(59.6%)在继续治疗。在肿瘤可测量的患者中,治疗组和安慰剂组CR分别为1.9%和0,PR分别为57.3%和43.8%,SD分别为30.7%和42.3%, $SD\geq 6$ 个月患者分别为20.2%和25.4%,PD分别为4.1%和9.2%;ORR分别为59.2%和43.8%($P=0.004$),CBR分别为79.4%和69.2%($P=0.024$)。

在一项多中心、单盲、开放的Ⅱ临床试验(MONARCH1)也评价了abemaciclib的疗效与安全性^[11]。该试验纳入132例HR+/HER-2、难治的乳腺癌患者,这些患者中位年龄58岁,ECOG评分为0(55%)或1(45%),曾接受过内分泌治疗后出现恶化,或曾接受过紫杉醇治疗,或在癌转移前接受过1~2次化疗。患者口服本品200 mg,每12 h 1次,28 d为一疗程,如果出现不可耐受的不良反应,可按照50 mg的梯度减量。结局指标为ORR,次要指标有安全性、总生存率(OS)、DOR、CR、PR、PFS、DCR等。试验周期18个月,如果试验结束时,仍有疗效,可继续治疗。结果,患者ORR为19.7%,DCR为67.4%,CBR为42.4%;其他,CR为0,PR为19.7%,SD为47.7%, $SD\geq 6$ 个月为22.7%,PD为25.8%,中位DOR为8.6个月,中位OS17.7个月,中位PFS6.0个月($95\%CI$: $4.2\sim7.5$)。在26例PR中,12例(46.2%)已转移的患者曾接受过至少2次化疗,24例(92.3%)有内脏疾病,12例(46.2%)转移了3个以上的部位;PR持续6个月的概率是70.4%,至少12个月的概率为28.2%。

4 安全性

在MONARCH1、2两项临床试验中^[9,11],本

品常见的不良反应 ($\geq 20\%$) 主要有腹泻 (86%) 和中性粒细胞减少 (46%)。其他不良反应还有消化系统异常 (恶心、呕吐、腹痛、口腔炎等)、感染 (上呼吸道感染、泌尿道感染、肺感染、咽炎、结膜炎、鼻窦炎、阴道感染、败血症等) 及一般状况 (疲乏、外周水肿、发热、食欲下降、咳嗽、脱发、瘙痒、皮疹、头痛、味觉障碍、眩晕、体重减轻等)。常见实验室检查异常包括: 肌酐增加、贫血、白细胞减低、嗜中性计数减低、淋巴细胞计数减低、血小板计数减低、ALT 增加、AST 增加等。

腹泻主要是 1~3 级腹泻, 3 级腹泻在 MONARCH2 试验中发生的概率为 13%, 而在 MONARCH1 试验中发生概率为 20%, 腹泻的发生伴随脱水和感染。

在 MONARCH3 临床试验中^[11], abemaciclib 最常见的不良事件是中性粒细胞减少、腹泻、疲劳、恶心, 最常见的实验室检查异常为血清肌酐升高、白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血。其他实验室检查值异常还包括 AST 升高、ALT 升高等。治疗组和安慰剂组严重不良事件发生率分别为 27.5% 和 14.9%, 其中, 肺部感染最常见 (2.8% 和 0)。腹泻是主要的轻度不良事件, 1 级分别为 44.6% 和 21.7%, 2 级分别为 27.2% 和 6.8%; 治疗组中, 腹泻中位发病时间为 8 d, 到多数腹泻 (76.3%) 无需任何治疗。Abemaciclib 可导致 41.3% 的患者中性粒细胞减少; 一旦下降, 中性粒细胞计数通常会保持稳定; 治疗停止后, 中性粒细胞计数通常会恢复。中性粒细胞减少常出现在第 2 个疗程; 以后的疗程中, 3、4 级中性粒细胞减少较为少见。治疗组和安慰剂组感染发生率分别为 39.1% 和 28.6%, 一般程度较轻; 静脉血栓栓塞发生率分别为 4.9% 和 0.9%, 绝大多数没有中断治疗。

本品能够通过抑制肾小管分泌转运蛋白从而增加血清肌酐, 但对肾小管功能无影响。在临床试验中, 血清肌酐增加多发生在第 1 个疗程, 停药即可恢复。可用其他标志物如 BUN、胱抑素 C 或肾小球滤过率 (GFR) 估计肾脏功能^[7]。

5 用量与用法^[7]

与氟维司群联用: 推荐起始剂量为每次 150 mg, 每日 2 次。如果不能耐受, 剂量可减至每次 100 mg, 每日 2 次; 如有必要, 可继续减至每次 50 mg, 每日

2 次; 两次减量后, 仍不能耐受, 可考虑停药。

单用: 推荐起始剂量为每次 200 mg, 每日 2 次。如果不能耐受, 剂量每次可减少 50 mg, 每日 2 次; 两次减量后, 仍不能耐受, 可给与每次 50 mg, 每日 2 次。

腹泻的剂量调整: 轻度腹泻, 无需调整剂量; 中度腹泻 (2 级): 如在 24 h 内降至轻度, 无需调整剂量; 持续中度或复发: 停止给药, 直至降至轻度, 恢复给药时要减量; 重度腹泻 (3、4 级) 需住院治疗, 同时停止给药, 直至降至轻度, 恢复给药时要减量。

肝功能不全的剂量调整: 轻度无需剂量调整; 中度暂停给药, 直至降至轻度, 恢复给药的剂量应减少; 重度应立即停药。

6 药物相互作用

Abemaciclib 主要通过 CYP3A4 代谢, 大部分药物同时也是 CYP3A4 的底物, 因此药物之间存在大量的相互作用。

中、强度 CYP3A4 抑制剂能通过抑制 CYP3A4 活性, 提高本品及其代谢物的血药浓度。酮康唑预计可使本品 AUC 增加 16 倍, 因此应避免本品与中强度 CYP3A4 抑制剂 (如伊曲康唑、伏立康唑、地尔硫卓、维拉帕米等) 合用, 同时患者在服药期间应避免服用柚子汁。

中强度 CYP3A4 诱导剂, 可通过增加 CYP3A4 活性从而减少本品及其代谢物的血药浓度。健康受试者联用 abemaciclib 与利福平, 本品及其代谢产物的 AUC 会降低 67%, 因此, 本品应避免与中强度 CYP3A4 诱导剂 (如卡马西平、苯妥英、乙醇、扑米酮、灰黄霉素等) 合用, 如需联用, 应适当增加本品剂量。

在健康受试者中, 本品 (400 mg) 与二甲双胍 (1 000 mg) 联用, 二甲双胍的 AUC_{0-12h} 和 C_{max} 分别增加 37% 和 22%; 同时, 本品还能使二甲双胍的肾清除和肾分泌分别减少 45% 和 62%。

本品及其活性代谢产物能够抑制肾有机阳离子转运蛋白 2 (OCT2)、MATE1 和 MATE2-K (多药及毒性化合物外排转运蛋白), 但不抑制肝摄取转运蛋白 OCT1、OATP1B1、OATP1B3 和肾摄取转运蛋白 OAT1 和 OAT3; 同时, 本品还是 P-gp (P 糖蛋白) 和 BCRP (乳腺癌耐药蛋白) 的底物, 可

抑制同经 P-gp 和 BCRP 转运的药物, 临床应避免合用或注意监测^[7]。

7 小结

CDK 抑制剂的出现大大改变了 HR+ 移性乳腺癌的治疗现状。较以往两种 CDK4/6 抑制剂 palbociclib 和 ribociclib, abemaciclib 的上市为乳腺癌的治疗提供了新的选择。本品主要优点是可单独用药, 无严重中性粒细胞毒性, 无需停药调整。这为诸多乳腺癌患者带来了全新的希望, 同时也在竞争激烈的 CDK 靶向抗癌药物中占据了市场优势地位。除了对于乳腺癌的治疗外, 有文献研究表明, abemaciclib 对于 BRFA 突变转移性黑色素瘤、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤等也可能具有疗效^[12-14], 目前, 相关临床试验正在进行中, 希望能为更多的患者带来福音。

【参考文献】

- [1] Rosenberg P S, Barker K A, Anderson W F. Estrogen receptor status and the future burden of invasive and In situ breast cancers in the United States[J]. J Natl Cancer Inst, 2015, 107(9):1-7.
- [2] Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 1996, 14(3):737-744.
- [3] Ettl J. Palbociclib: First CDK4/6 inhibitor in clinical practice for the treatment of advanced HR-positive breast cancer[J]. Breast Care (Basel), 2016, 11(3):174-176.
- [4] Barroso-Sousa R, Shapiro G I, Tolaney S M. Clinical development of the CDK4/6 inhibitors ribociclib and abemaciclib in breast cancer[J]. Breast Care (Basel), 2016, 11(3):167-173.
- [5] Dickson M A. Molecular pathways: CDK4 inhibitors for cancer therapy[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(13):3379-3383.
- [6] Graf F, Mosch B, Koehler L, et al. Cyclin-dependent kinase 4/6 (Cdk4/6) inhibitors: perspectives in cancer therapy and imaging[J]. Mini Rev Med Chem, 2010, 10(6):527-539.
- [7] FDA. Abemaciclib[EB/OL].(2017-09-28)[2018-02-02]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208716Orig1s000lbl.pdf, 6.
- [8] Tate S C, Sykes A K, Kulanthaivel P, et al. A population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of abemaciclib in a phase I clinical trial in cancer patients[EB/OL].(2017-05-24)[2018-01-31]. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40262-017-0559-8>.
- [9] Sledge G W Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER-2 advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(25):2875-2884.
- [10] Goetz M P, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(32):3638-3646.
- [11] Dickler M N, Tolaney S M, Rugo H S, et al. MONARCH 1, a phase 2 study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(17):5218-5224.
- [12] Tate S C, Burke T F, Hartman D, et al. Optimising the combination dosing strategy of abemaciclib and vemurafenib in BRAF-mutated melanoma xenograft tumours[J]. Br J Cancer, 2016, 114(6):669-679.
- [13] Patnaik A, Rosen L S, Tolaney S M, et al. Efficacy and safety of abemaciclib, an inhibitor of CDK4 and CDK6, for patients with breast cancer, non-small cell lung cancer, and other solid tumors[J]. Cancer Discov, 2016, 6(7):740-753.
- [14] Iriyama N, Hino H, Moriya S, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, abemaciclib, exerts dose-dependent cytostatic and cytotoxic effects and induces autophagy in multiple myeloma cells[J]. Leuk Lymphoma, 2017, 18(9):1-12.