

# VERZENIO®

## 捷癌寧

## Abemaciclib

150毫克/膜衣錠

專業人員版 | 方麗華藥師撰寫

### 藥物發展歷史

Abemaciclib 主要抑制 cyclin D-CDK4 / 6-Rb 路徑。CDK4 / 6 受到抑制後，Rb 蛋白的磷酸化下降，使 E2F 持續受到 Rb 控制，細胞因此無法順利從 G1 期進入 S 期。

與 palbociclib 及 ribociclib 相比，abemaciclib 具有幾項藥理特色：

- 對 CDK4 的抑制作用相對較強。
- 可以採取每日連續給藥，不需要固定的停藥週期。
- 在臨床可達濃度下，可能同時影響 CDK2、CDK1 等其他 CDK。
- 中樞神經系統穿透能力相對較高，但目前乳癌腦轉移並不是 FDA 獨立核准適應症。
- 腹瀉較突出，嚴重嗜中性白血球減少通常較 palbociclib 及 ribociclib 少見。

### 重要發展時間軸

| 時間          | 發展事件                                                                                                    |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 約 2000 年代後期 | Eli Lilly 研究團隊發現並開發 LY2835219，後命名為 abemaciclib                                                          |
| 2014-2015 年 | 早期研究顯示，HR 陽性乳癌患者接受單藥治療可能產生持續性腫瘤反應                                                                       |
| 2015 年 10 月 | FDA 授予 abemaciclib 突破性治療認定 ( Breakthrough Therapy Designation )，用於曾接受治療的 HR 陽性晚期乳癌；這是加速開發資格，不代表當時已核准上市。 |
| 2016-2017 年 | MONARCH 1、MONARCH 2 及 MONARCH 3 陸續完成主要分析                                                                |
|             | FDA 首次核准 abemaciclib                                                                                    |

|                  |                                                 |
|------------------|-------------------------------------------------|
| 2017 年 9 月 28 日  |                                                 |
| 2018 年 2 月 26 日  | 增加與芳香環酶抑制劑併用的第一線晚期乳癌適應症                         |
| 2021 年 10 月 12 日 | 核准用於高復發風險、淋巴結陽性早期乳癌的輔助治療，當時要求 Ki-67 $\geq 20\%$ |
| 2023 年 3 月 3 日   | FDA 取消 Ki-67 $\geq 20\%$ 的限制，依臨床病理高風險條件決定適用患者。  |

## 臨床解讀

### Abemaciclib 的 FDA 核准史可概括為：

從後線單藥及內分泌治療失敗後的合併治療，逐步前移至晚期乳癌第一線，最後進入具有治癒目的的高風險早期乳癌輔助治療。

不過，monarchE 的適應症不是所有 HR+/HER2-早期乳癌，而是淋巴結陽性且符合高復發風險條件者：至少 4 顆病理陽性腋窩淋巴結，或 1-3 顆陽性淋巴結合併第 3 級腫瘤或腫瘤直徑至少 50 mm。目前已不要求 Ki-67  $\geq 20\%$ 。

### 常見適應症 (藥物於 2017 年 FDA 允許上市)

- 併用 fulvestrant，可治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，且接受內分泌療法後疾病惡化之晚期或轉移性乳癌婦女。
- 單獨用於治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，曾經接受過內分泌治療及於轉移後接受化學治療後又發生疾病惡化之晚期或轉移性乳癌的成人病人。

### 後續FDA核准沿革

| 日期        | 新增或調整的適應症                                    | 關鍵研究      |
|-----------|----------------------------------------------|-----------|
| 2017/9/28 | 與 fulvestrant 併用：內分泌治療後惡化的 HR+/HER2-晚期或轉移性乳癌 | MONARCH 2 |
| 2017/9/28 | 單藥：內分泌治療及轉移性階段化療後惡化的 HR+/HER2-晚期或轉移性乳癌       | MONARCH 1 |

|            |                                                                |                   |
|------------|----------------------------------------------------------------|-------------------|
| 2018/2/26  | 與芳香環酶抑制劑併用，作為 HR+/HER2-晚期或轉移性乳癌的初始內分泌治療                        | MONARCH 3         |
| 2021/10/12 | 與內分泌治療併用，作為 HR+/HER2-、淋巴結陽性、高復發風險且 Ki-67 $\geq 20\%$ 的早期乳癌輔助治療 | monarchE          |
| 2023/3/3   | 擴大早期乳癌適應症，取消 Ki-67 $\geq 20\%$ 的必要條件；高風險定義改以淋巴結數目、腫瘤分級及大小判定    | monarchE cohort 1 |

FDA 現行核心適應症包括高風險早期乳癌輔助治療，以及晚期 / 轉移性乳癌的第一線內分泌合併治療、fulvestrant 合併治療及後線單藥治療。

### 3. FDA 核准所依據的主要研究

| 疾病與核准情境                                                                                                              | 試驗 / 設計<br>(N :病人數)                               | ORR                                 | PFS /<br>IDFS                          | OS                                     | Abemaciclib<br>劑量及療程                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| HR+/HER2-轉移性乳癌；內分泌及化療後，單藥<br><br>Clin Cancer Res.<br>2017;23:5218-5224.                                              | MONARCH 1；第二期、單臂(N: 132)                          | 19.7%；<br>95% CI<br>13.3%-<br>27.5% | 中位 PFS<br>6.0 個月                       | 中位 OS<br>17.7 個月 (原始 12 個月分析)          | 200 mg 口服每日 2 次，連續給藥；至惡化或無法耐受                            |
| HR+/HER2-晚期乳癌；內分泌治療後惡化，合併 fulvestrant<br><br>J Clin Oncol.<br>2017;35:2875-2884<br><br>JAMA Oncol.<br>2020;6:116-124 | MONARCH 2；第三期、2:1 隨機、雙盲、安慰劑對照 (N=:669；446 vs 223) | 可測量疾病：<br>48% vs<br>21%             | 中位 PFS<br>16.4 vs<br>9.3 個月；HR<br>0.55 | 中位 OS<br>46.7 vs<br>37.3 個月；HR<br>0.76 | 150 mg 口服每日 2 次，連續給藥 + fulvestrant 500 mg 依標準療程；至惡化或無法耐受 |
| HR+/HER2-晚期或轉移性乳                                                                                                     | MONARCH 3；第三期、                                    | 可測量疾病：                              | 中位 PFS<br>28.2 vs                      | 中位 OS<br>66.8 vs                       | 150 mg 口服每日 2 次，連續                                       |

|                                                                                                                       |                                                                            |                         |                                                     |                                         |                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>癌；初始內分泌治療</b><br><br>Clin Oncol.<br>2017;35:3638-3646<br><br>Ann Oncol.<br>2024;35:718-727                         | 2:1 隨機、雙盲、安慰劑對照 (N=493；328 vs 165)                                         | 55% vs 40%              | 14.8 個月；HR 0.54                                     | 53.7 個月；HR 0.80，95% CI 0.64–1.02，未達統計顯著 | 給藥 + anastrozole 或 letrozole；至惡化或無法耐受                             |
| <b>HR+/HER2-、淋巴結陽性、高復發風險早期乳癌；輔助治療</b><br><br>J Clin Oncol.<br>2020;38:3987-3998<br><br>Lancet Oncol.<br>2023;24:77-90 | <b>monarchE</b> ；第三期、1:1 隨機、開放標籤全試驗<br>5,637；FDA 2023 適用的 cohort 1 為 5,120 | 不適用；輔助治療沒有可測量腫瘤供 ORR 評估 | cohort 1：48 個月 IDFS <b>85.5% vs 78.6%</b> ；HR 0.653 | 核准時 OS 尚未成熟；後續分析顯示持續追蹤中的存活趨勢            | <b>150 mg 口服每日 2 次，共 2 年 + tamoxifen 或芳香環酶抑制劑；內分泌治療通常規劃至少 5 年</b> |

- MONARCH 1 原始分析結果為 ORR 19.7%、PFS 6.0 個月及 OS 17.7 個月。[PubMed](#)
- MONARCH 2 現行 FDA 標示收錄 PFS 16.4 vs 9.3 個月、OS 46.7 vs 37.3 個月及可測量疾病 ORR 48% vs 21%。[accessdata.fda.gov](#)
- MONARCH 3 現行 FDA 標示收錄 PFS 28.2 vs 14.8 個月、ORR 55% vs 40%；雖然中位 OS 相差 13.1 個月，但 HR 0.80 的 95% CI 跨過 1，因此 OS 未達統計顯著。[accessdata.fda.gov](#)
- monarchE 沒有以 ORR 或傳統 PFS 作為主要指標，因為手術後患者通常已沒有可測量病灶；正確指標是 IDFS (invasive disease-free survival，侵襲性無病存活期)。FDA 於 2023 年主要依據 cohort 1 的 IDFS HR 0.653 及 48 個月 IDFS 絕對差異 6.9 個百分點擴大適應症。

## 作用機轉

Abemaciclib 為一種小分子週期素依賴型磷酸激酶(CDK)抑制劑，對 CDK4 和 6 具有選擇性。細胞生長有週期，稱為細胞週期(cell cycle)，週期素(cyclin)是讓細胞週期生生不息的關鍵，而週期素 D1 與 CDK4/6 結合後被活化，促進視網膜母細胞瘤蛋白(Rb)磷酸化、細胞週期進展與細胞增生。Abemaciclib 藉由阻斷 CDK4/6，抑制 Rb 磷酸化，可以讓細胞週期停止於

G1 期，進而抑制癌細胞增生。Abemaciclib 單用或合併內分泌療法均導致腫瘤變小。

### 致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：中度至高度致吐( $\geq 30\%$ 的病人會發生嘔吐)。
- 抑制血球生長程度：淋巴球減少(42%，3/4 級： $< 14\%$ )、嗜中性白血球減少(37%，3/4 級：24%)、嗜中性白血球低下合併發燒(1%)、白血球減少(17%，3/4 級： $< 6\%$ )、貧血(25-68%，3 級：5%)、血小板減少(20%，3 級：4%)。

### 注意事項及常見副作用

1. 心血管系統方面副作用：曾有靜脈血栓報告
2. 皮膚方面副作用：掉髮 ( 12% )
3. 代謝及內分泌方面副作用：體重減輕(14%)、脫水(10%，3級：2%)
4. 胃腸方面副作用：腹瀉(90%，3級：20%)、噁心(64%，3級：5%)、嘔吐(35%，3級：2%)、食慾減退(45%，3級：3%)、腹痛(39%，3級：2%)、便秘(17%，3級： $< 1\%$ )、口腔炎(14%)、口乾(14%)、味覺改變(12%)。上述許多胃腸道症狀有藥物可緩解。
5. 肝臟方面副作用：肝功能指數升高(31%，3級：4%)
6. 免疫系統副作用：感染(31%，3/4級：7%)
7. 肌肉骨骼方面副作用：關節痛(15%)。可使用普拿疼等止痛藥來緩解不適症狀。
8. 腎臟方面副作用：腎功能指數升高(13-98%，3級： $< 1\%$ )
9. 呼吸方面副作用：咳嗽(19%)
10. 其他方面副作用：疲倦(65%，較嚴重者：13%)、頭痛(20%)、頭暈(11%)、發燒(11%)

註釋：藥物副作用的記錄，是將用藥這段時間所有發生副作用都算是此藥的副作用。本藥的使用時間長達多年以上，因此受收載的藥物不良反應，就顯得很多。是否真是此藥所引發的副作用，未必有因果關係。有一些則未知，有些則與本身疾病有關。

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標

準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) · 常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

## 劑量調整

- 腎功能不全劑量調整：不須調整。
  - 估算的腎絲球過濾率(eGFR)  $\geq 30$  mL/minute/1.73 m<sup>2</sup>：不需要調整劑量
  - 估算的腎絲球過濾率(eGFR)  $< 30$  mL/minute/1.73 m<sup>2</sup>或血液透析：仿單無建議劑量(資料不足)
- 肝功能不全劑量調整
  - 輕度(child-Pugh class A)-中度(Child-Pugh class B)：不需調整。
  - 重度(Child-Pugh class C)：降低 abemaciclib 每日一次
- 依副作用調整

| 劑量級別                                   | VERZENIO 劑量<br>併用 fulvestrant 或芳香環<br>酶抑制劑 | VERZENIO 劑量<br>單獨使用 |
|----------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------|
| 建議起始劑量                                 | 150 mg 每日兩次                                | 200 mg 每日兩次         |
| 第一次降低劑量                                | 100 mg 每日兩次                                | 150 mg 每日兩次         |
| 第二次降低劑量                                | 50 mg 每日兩次                                 | 100 mg 每日兩次         |
| 第三次降低劑量                                | 不適用                                        | 50 mg 每日兩次          |
| 若病人無法耐受每日兩次 50 mg 的劑量，則停止 VERZENIO 治療。 |                                            |                     |

## 警告/注意事項與不良反應有關的處理

| 毒性               | 特徵                      | 建議                          | CTCAE<br>等級 | 劑量調整       |
|------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------|------------|
| 血液學毒性<br>含嗜中性球低下 | ■ 發生比例在不同臨床試驗中發生嗜中性球低下症 | ■ 治療開始前、開始治療後前 2 個月每 2 週一次、 | 第1或第2級      | 無須調整劑量     |
|                  |                         |                             | 第3級         | 暫停用藥直到毒性緩解 |

|    |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                   |                                       |                                                                                                                                                                                   |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 症  | <p>佔32-46%。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 首次發生≥第3級之嗜中性球低下症的時間中位數為11-33天。</li> <li>■ &lt;1%曾使用 VERZENIO 的病人通報發生嗜中性球低下症發燒。</li> </ul>                                               | <p>之後的2個月每月一次，及臨床需要時都應監測全血球計數。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 告知病人如有任何的發燒情況，應立即聯絡其醫療照顧者。</li> </ul> |                                       | 解至≤第2級。無需降低劑量。                                                                                                                                                                    |
|    |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                   | 第3級復發或第4級                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 暫停用藥直到毒性緩解至≤第2級。以下一級別的劑量恢復治療。</li> <li>■ 如果需要血球生長因子，應停用 VERZENIO 至最後一劑血球生長因子後給予後至少48小時且直到毒性緩解至≤第2級。降一級劑量恢復用藥。生長因子使用應遵照目前治療準則。</li> </ul> |
| 腹瀉 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 腹瀉為最常見之不良反應。</li> <li>■ 發生比例在不同臨床試驗中發生腹瀉佔86-90%，第三級腹瀉佔9-20%。</li> <li>■ 發生率在 VERZENIO 用藥後的第一個月內最高。</li> <li>■ 在不同臨床試驗中首次腹瀉的時間中位數為6-8天，2至3級腹瀉</li> </ul> | <p>一旦出現稀便的徵候，應開始止瀉劑治療(例如 loperamide)並增加口服液體攝取並聯絡其醫療照護者以利其提供進一步指示及適當追蹤。</p>                                        | 第1級                                   | 無須調整劑量                                                                                                                                                                            |
|    |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                   | 第2級                                   | 若毒性未於24小時內緩解至≤第1級，暫停用藥直到緩解為止。無需降低劑量。                                                                                                                                              |
|    |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                   | 給予最大支持性治療並以相同劑量恢復用藥後，仍持續發生第2級或再度發生第2級 | 暫停用藥直到毒性緩解至≤第1級。降一級劑量恢復治療。                                                                                                                                                        |
|    |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                   | 第3或4級，或需要住院。                          | 暫停用藥直到毒性緩解至≤第1級。降一級劑量恢復治療。                                                                                                                                                        |

|                            |                                                                                                                                                                                                                       |                                                         |                                                            |                                   |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
|                            | 持續時間中位數為6-11天。                                                                                                                                                                                                        |                                                         |                                                            |                                   |
| 肝毒性                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>發生比例在不同臨床試驗中發生≥第3級ALT增加佔4-6%，AST增加佔2-3%(安慰劑約佔1至2%)。</li> <li>發生≥第3級ALT增加的發生時間中位數為57至61天，緩解至&lt;第3級的時間中位數為14天。</li> <li>發生≥第3級AST增加的發生時間中位數為71至185天，緩解的時間中位數為13至15天。</li> </ul> | 治療開始前、開始治療後前2個月每2週一次、之後的2個月每月一次，及當臨床需要時監測ALT、AST與血清膽紅素。 | 第1級(> ULN至3.0倍ULN)<br>第2級(> 3.0至5.0倍ULN)，未發生總膽紅素增加至高於2倍ULN | 無須調整劑量                            |
|                            |                                                                                                                                                                                                                       |                                                         | 持續發生第2級或再度發生第2級，或第3級(>5.0至20.0倍ULN)，未發生總膽紅素增加至高於2倍ULN      | 暫停用藥直到毒性緩解至基準值或第1級。以下一級別層的劑量恢復治療。 |
|                            |                                                                                                                                                                                                                       |                                                         | AST和/或ALT升高至>3倍ULN且總膽紅素>2倍ULN，無膽汁淤積                        | 停止給藥                              |
|                            |                                                                                                                                                                                                                       |                                                         | 第4級(> 20.0倍ULN)                                            | 停止給藥                              |
| 間質性肺病(ILD)/肺炎(pneumonitis) | 臨床試驗中，接受VERZENIO治療的病人有3.3%發生任何等級的間質性肺病/肺炎，0.6%為第三或四級，0.4%發                                                                                                                                                            | 監測病人是否出現間質性肺病/肺炎的症狀。症狀可能包含缺氧、咳嗽、呼吸困難或影像學檢查有間質浸潤。應調查以排除感 | 第1或第2級                                                     | 無須調整劑量                            |
|                            |                                                                                                                                                                                                                       |                                                         | 持續發生第2級或再度發生第2級，給予最大支持性治療仍未於7天                             | 暫停用藥直到毒性緩解至基準值或≤第1級。以降一級劑量恢復治療。   |

|             |                                                                                                                                                                                           |                                    |                                                   |                                       |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|
|             | 生致命的結果。上市後有致命間質性肺病/肺發炎案例報告。                                                                                                                                                               | 染、腫瘤及其他造成症狀原因。                     | 內緩解至基準值或第1 級                                      |                                       |
|             |                                                                                                                                                                                           |                                    | 第3或第4級                                            | 停止給藥                                  |
| 非以上副作用之其他毒性 | -                                                                                                                                                                                         | -                                  | 第1或第2級                                            | 無須調整劑量                                |
|             |                                                                                                                                                                                           |                                    | 持續發生第 2 級或再度發生第 2 級，給予最大支持性治療仍未於 7 天內緩解至基準值或第 1 級 | 暫停用藥直到毒性緩解至基準值或≤第 1 級。<br>以降一級劑量恢復治療。 |
|             |                                                                                                                                                                                           |                                    | 第3或第4級                                            | 暫停用藥直到毒性緩解至基準值或≤第 1 級。以降一級劑量恢復治療。     |
| 靜脈血栓<br>栓塞  | <ul style="list-style-type: none"> <li>發生比例在不同臨床試驗中發生靜脈血栓事件佔 5%(安慰劑約佔 0.6至0.9%)。</li> <li>靜脈血栓栓塞事件包括深層靜脈血栓、肺栓塞、骨盆腔靜脈血栓、腦靜脈竇血栓、鎖骨下靜脈和腋靜脈血栓，及下腔靜脈血栓。在整個臨床研發計畫中，曾有因靜脈血栓栓塞造成死亡的通報。</li> </ul> | 監測病人是否出現靜脈血栓和肺栓塞的徵候與症狀，並給予適當的醫療處置。 | -                                                 | -                                     |

## 藥物交互作用

- Substrate of CYP3A4 (major), P-glycoprotein/ABCB1 (minor); Note: Assignment of Major/Minor substrate status based on clinically relevant drug interaction potential; Inhibits OCT2.
- 當併用非 ketoconazole 之強效 CYP3A 抑制劑，在使用建議起始劑量為 200 mg 每日兩次或 150 mg 每日兩次的病人，其 VERZENIO 劑量應降低至 100 mg 每日兩次。因不良反應已降低劑量至 100 mg 每日兩次的病人，須進一步降低 VERZENIO 劑量至 50 mg 每日兩次。使用 VERZENIO 的病人若停用 CYP3A 抑制劑，應將 VERZENIO 劑量增加(在抑制劑的 3 至 5 個半衰期後)至開始使用強效抑制劑之前的劑量。併用中效 CYP3A 抑制劑時，需監測不良反應，需要時考慮依表一說明每次減少 50 mg 來調降 VERZENIO 劑量。
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細資訊。

## 臨床監測項目

- 全套血球計數、血小板 (治療開始前、治療開始後前 2 個月每 2 週一次、之後的 2 個月每月一次，及當臨床需要時)。
- 肝功能 (ALT, AST, total bilirubin 於治療開始前、開始治療後前 2 個月每 2 週一次、之後的 2 個月每月一次，及當臨床需要時)。
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、乙型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。
- 在治療前對於有生殖能力的女性確認妊娠狀態。
- 監控脫水/腹瀉病徵與症狀。
- 監控間質性肺炎/肺發炎病徵與症狀。
- 監控靜脈血栓栓塞病徵與症狀。
- 監控肺栓塞病徵與症狀。
- 監控過敏症狀。
- 監控醫囑遵從性。

**Table 1** Key phase II/III trials of CDK4/6 inhibitors for HR+, HER2- ABC

| CDK4/6 inhibitor | # line of treatment | Trial name               | Phase | Arms                                                                            | mPFS (hazard ratio, 95% CI, <i>p</i> value)                   | ORR*                                   | mOS (hazard ratio, 95% CI, <i>p</i> value)                      |
|------------------|---------------------|--------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Palbociclib      | 1st line            | PALOMA-1/TRIO-18 [5, 24] | II    | Palbo + letrozole vs. letrozole                                                 | 20.2 vs. 10.2 months (0.49, 0.32–0.75, <i>p</i> = 0.0004)     | 55.0% vs. 39.0% ( <i>p</i> = 0.047)    | 37.5 vs. 33.3 months (0.897, 0.49–1.35, <i>p</i> = 0.42)        |
|                  |                     | PALOMA-2 [8, 11]         | III   | Palbo + letrozole vs. placebo + letrozole                                       | 27.6 vs. 14.5 months (0.56, 0.46–0.69, <i>p</i> < 0.001) [11] | 55.3% vs. 44.4% ( <i>p</i> = 0.03) [8] | Pending                                                         |
|                  | Later line          | PALOMA-3 [13, 16, 25]    | III   | Palbo + fulvestrant vs. placebo + fulvestrant                                   | 9.5 vs. 4.6 months (0.46, 0.36–0.59, <i>p</i> < 0.0001)       | 25% vs. 11% ( <i>p</i> value N/A)      | 34.9 vs. 28.0 months (0.81, 0.64–1.03, <i>p</i> = 0.09)         |
| Ribociclib       | 1st line            | MONALEESA-2 [6, 7]       | III   | Ribo + letrozole vs. placebo + letrozole                                        | 25.3 vs. 16.0 months (0.57, 0.46–0.70, <i>p</i> < 0.0001)     | 42.5% vs. 28.7% ( <i>p</i> < 0.0001)   | Pending                                                         |
|                  |                     | MONALEESA-7 [12, 21]**   | III   | Ribo + goserelin + AI*** or tamoxifen vs. placebo + goserelin + AI or tamoxifen | 23.8 vs. 13.0 months (0.55, 0.44–0.69, <i>p</i> < 0.0001)     | 51% vs. 36% ( <i>p</i> = 0.00032)      | 70.2% vs. 46.0% at 42 months (0.71, 0.54–0.95, <i>p</i> < 0.01) |
|                  | 2nd line            | MONALEESA-3 [15, 22]     | III   | Ribo + fulvestrant vs. placebo + fulvestrant                                    | 20.5 vs. 12.8 months (0.59, 0.48–0.73, <i>p</i> < 0.0001)     | 40.9% vs. 28.7% ( <i>p</i> = 0.003)    | NR vs 40.0 months (0.724, 0.568–0.924, <i>p</i> = 0.00455)      |
| Abemaciclib      | 1st line            | MONARCH-3 [9, 10]        | III   | Abema + AI vs. placebo + AI                                                     | 28.2 vs. 14.8 months (0.54, 0.42–0.70, <i>p</i> = 0.000002)   | 61.0% vs. 45.5% ( <i>p</i> = 0.003)    | Pending                                                         |
|                  | 2nd line            | MONARCH-2 [14, 23]       | III   | Abema + fulvestrant vs. placebo + fulvestrant                                   | 16.4 vs. 9.3 months (0.55, 0.45–0.68, <i>p</i> < 0.001)       | 48.1% vs. 21.3% ( <i>p</i> < 0.001)    | 46.7 vs 37.3 months (0.757, 0.606–0.945, <i>p</i> = 0.01)       |
|                  | Later line          | MONARCH-1 [17]           | II    | Abema                                                                           | 6 months                                                      | 19.7%                                  | 17.7 months                                                     |

AI, aromatase inhibitor; CDK4/6, cyclin-dependent kinase 4 and 6; HER2, human epidermal growth factor 2; HR, hormone receptor; ORR, objective response rate; mOS, median overall survival; mPFS, median progression-free survival; Palbo, palbociclib; Ribo, ribociclib; Abema, abemaciclib

\*ORR: in patients with measurable disease at baseline

\*\*MONALEESA-7 was the only trial enrolled only premenopausal women with HR+, HER2- ABC

\*\*\*AI: all AI in this table indicates non-steroidal AI (i.e., letrozole or anastrozole)

Ref. : Curr Oncol Rep . 2020 May 16;22(6):57.

## 機轉

細胞週期受到\*\*週期蛋白 ( cyclins ) 與檢查點 ( checkpoints ) \*\*的調控。在細胞週期不同階段的轉換過程中，會由不同的週期蛋白、週期蛋白–CDK複合體及檢查點共同發揮作用。

在細胞週期的 G1–S檢查點，包括\*\*雌激素受體 ( ER ) 及 PI3K / AKT / mTOR 在內的多條促有絲分裂訊息傳遞路徑，會促進週期蛋白D ( cyclin D ) \*\*的合成。

Cyclin D隨後與 CDK4 / 6 結合並使其活化。

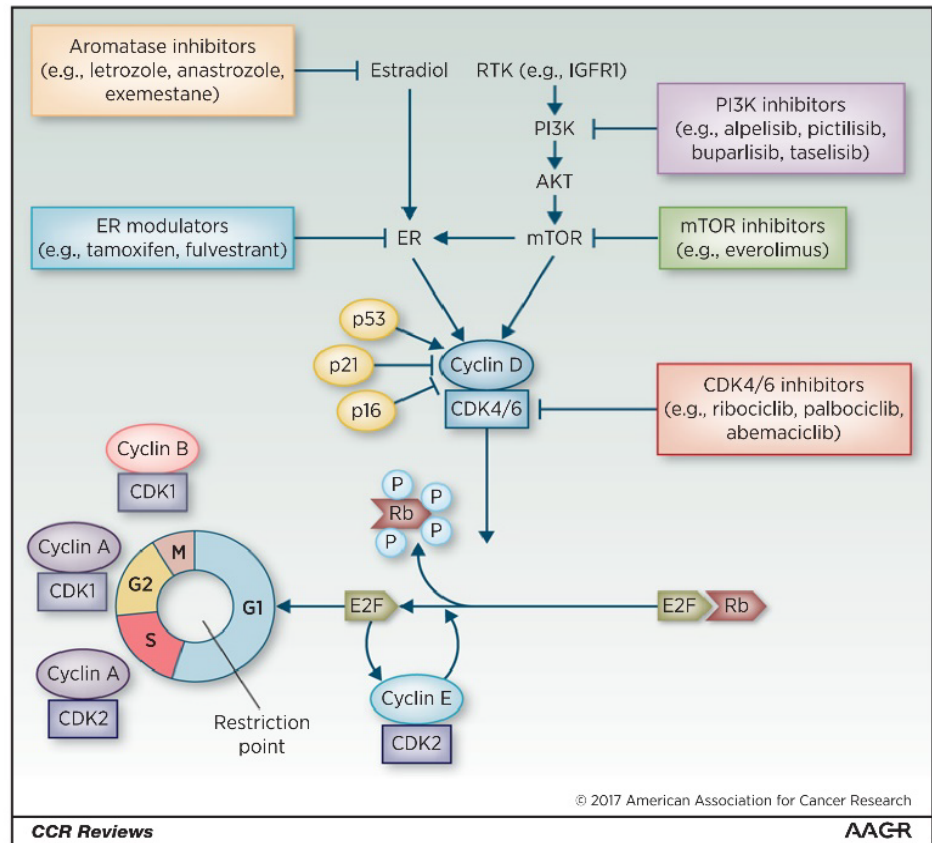
活化的CDK4 / 6會使視網膜母細胞瘤蛋白 ( Rb protein ) 磷酸化，破壞Rb與 E2F 轉錄因子之間的抑制性結合，使E2F獲得釋放並發揮轉錄作用，進而促進細胞週期繼續進行所必需之基因的表現，其中包括週期蛋白E ( cyclin E )。Cyclin E會與 CDK2 結合，形成cyclin E–CDK2複合體，使Rb進一步磷酸化。如此一來，細胞便能通過細胞週期的限制點 ( restriction point )，並不可逆地進入S期，開始進行DNA複製。

其他週期蛋白–CDK複合體則作用於後續的細胞週期檢查點：

- Cyclin A–CDK2：促進細胞由S期進入G2期。
- Cyclin A–CDK1：促進細胞開始進入有絲分裂。
- Cyclin B–CDK1：促進有絲分裂持續進行。

選擇性CDK4 / 6抑制劑可直接作用於 cyclin D–CDK4 / 6–p16–Rb訊息傳遞路徑，阻止細胞週期繼續進行。

此外，抑制位於CDK4 / 6上游的其他訊息傳遞路徑，也可能間接影響這條細胞週期調控路徑。因此，同時抑制CDK4 / 6及其上游路徑，便構成了採用雙重抑制治療策略的理論依據。



CDK4／6抑制劑——**palbociclib**、**ribociclib**及**abemaciclib**——是乳癌治療的重要突破。目前獲准使用的三種CDK4／6抑制劑具有明顯不同的作用標的範圍。體外多體學分析顯示，在臨床可達的藥物濃度下，只有**abemaciclib**還能抑制其他CDK。**Abemaciclib**的次要作用標的包括 **CDK1–cyclin B**及 **CDK2–cyclin A／E複合體**。三種藥物之中，只有**abemaciclib**會誘發細胞週期停滯於G2期，並產生廣泛CDK抑制的轉錄特徵。

細胞株、異種移植動物模型及初步臨床資料顯示，**abemaciclib**的\*\*多重藥理作用（polypharmacology）\*\*可能具有治療上的優勢。對**palbociclib**產生抗藥性或適應性的細胞，仍可能對**abemaciclib**產生反應，但對**ribociclib**則未見相同反應。相較於其他CDK4／6抑制劑，**abemaciclib**具有明顯更廣泛的抑制活性。這項特性提

供了一項治療上的理論依據：  
患者接受palbociclib或  
ribociclib治療後，如果疾病惡  
化，可以考慮改用  
abemaciclib。

**解讀提醒：**「提供理論依據」  
不等於換用abemaciclib的臨床  
效益已獲得確立。細胞與動物  
實驗中的交叉抗藥性結果，不  
能直接證明患者在palbociclib  
或ribociclib治療失敗後，改用  
abemaciclib一定有效；仍須依  
前瞻性臨床試驗、疾病情況及  
治療指引判斷。

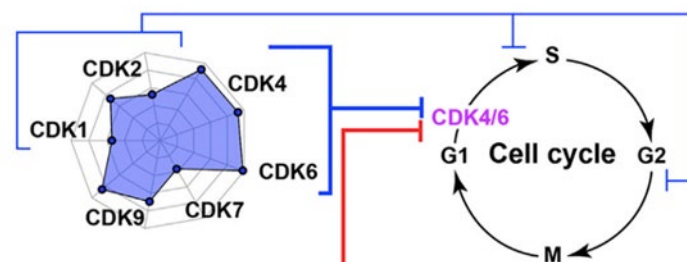
Ref.

Clin Cancer Res . 2017 Jul 1;23(13):3251-3262.

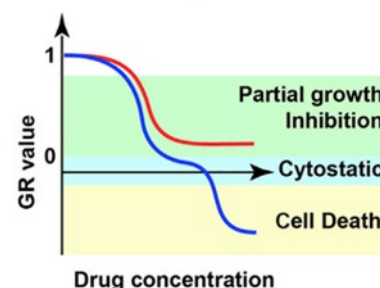
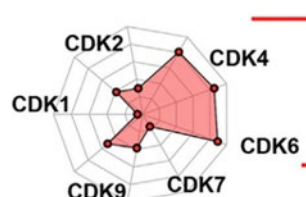
Cell Chem Biol . 2019 Aug 15;26(8):1067-1080.e8.

## Comparison of Clinical Grade CDK4/6 Inhibitors

### Abemaciclib



### Palbociclib



### 藥師小叮嚀

1. 一日 2 次，可與食物一起服用或空腹。每天大約在同一時間服藥。整粒吞服，不可咀嚼、壓碎或切半後吞服。
2. 若服藥後嘔吐或漏服一劑藥物，請依照排定時間服用下劑藥物，不可一次吃雙倍藥量。
3. Abemaciclib具有中度至高度致吐性。建議使用止吐藥，以防止噁心嘔吐。
4. 服藥期間請勿食用葡萄柚/柚子相關產品。
5. Abemaciclib與許多藥物有交互作用。如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
6. 高脂肪、高卡路里飲食（800至1000大卡含有500至600大卡來自脂肪）增加藥物於體內的濃度。
7. 若您發現有以下的症狀出現，請立即與您的醫師聯繫：感染徵象：發燒、畏寒、咳嗽、鼻水/鼻涕、喉嚨痛、各種疼痛。
8. 肺部血栓：喘、胸痛、呼吸困難、咳血。
9. 新的呼吸道症狀或呼吸道症狀惡化。
10. 肝毒性的徵兆或症狀。
11. 過敏：蕁麻疹、臉禍首發生紅或腫、喉嚨或嘴巴紅腫刺痛、胸口緊、呼吸困難。
12. 若您發現有頭痛、噁心、疲倦出現，請於下次回診時告知醫師。
13. 腹瀉時請按照醫師指示服用止瀉藥並補充水分的攝取，回診時須告知醫師。請參照「副作用症狀解釋與自我照護」中《腹瀉》的章節。
14. 請於服藥期間起至最後一次服藥後 3 週後，避孕與避免哺乳。
15. 副作用等級3/4級表示該副作用需要處理（調整藥物劑量與臨床處理）或住院接受治療。
16. 臨床監測：全套血球計數、血小板（治療開始前、治療開始後前 2 個月每 2 週一次、之後的 2 個月每月一次，及當臨床需要時）、肝功能。