

# Einsatz von Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinasen 4/6 zur Behandlung von Hormonrezeptor-positivem fortgeschrittenem Brustkrebs

## Klinisches Management von unerwünschten Ereignissen und Progression nach Behandlung



### Hormonrezeptor(HR)-positiver, HER2-negativer Brustkrebs

- Die häufigste Krebsart (70 %)<sup>1</sup>
- Höchstes Rezidivrisiko im Zeitraum von 0 bis 2 Jahren<sup>2</sup>
- Adjuvante endokrine Therapie (ET) reduziert die Rezidivrate und die Sterblichkeit<sup>1,3</sup>

• Selektive Östrogenrezeptor(ER)-Modulatoren (SERM)  
Beispiel: Tamoxifen oral

• Aromatase-Inhibitoren  
Beispiel: Anastrozol oral, Letrozol und Exemestan

• Selektive Östrogenrezeptor(ER)-Degrader/Downregulatoren (SERD)  
Beispiel: Fulvestrant intramuskulär



### Ansprechbarkeit auf ET bestimmt Rezidivrate und Überleben<sup>2</sup>

Klassifizierung	Zeitpunkt des Rezidivs	Durchschnittliches Gesamtüberleben
Primär endokrin resistent	Innerhalb von 0 bis 2 Jahren nach Beginn der ET	27,2 Monate
Sekundär endokrin resistent	Nach 2 Jahren/innerhalb von 1 Jahr nach Abschluss der ET	38,4 Monate
Endokrin sensitiv	> 1 Jahr nach Abschluss der adjuvanten ET/keine vorherige Behandlung mit ET	43,2 Monate

- Die primär endokrin resistente Gruppe hat die schlechteste Prognose
- Die Patientinnen sind vergleichsweise jünger und haben häufig viszerale Rezidive, z. B. Lebermetastasen



### Rund 40 % der Patientinnen erleiden einen Rückfall aufgrund einer erworbenen Resistenz gegen die ET<sup>2,4</sup>

Überwindung der endokrinen Resistenz mit Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4/6-Inhibitoren)

### CDK4/6 sowie Cyclin D1 steuern den Übergang von der G1-Phase in die S-Phase des Zellzyklus<sup>5</sup>

Eine erworbene Resistenz gegen die ET ist mit der Abhängigkeit von Cyclin D1 und CDK4/6 assoziiert<sup>6</sup>

S1	S2
Hohe Expression von Cyclin D1 in HR+ Brustkrebszellen <sup>7</sup> • Direktes transkriptionelles Ziel des ER • Induziert durch RTK und onkogene Signalübertragung	Hormonunabhängige Aktivierung des ER durch Cyclin D1 <sup>8</sup>

- ✓ Kleine Moleküle, die an die ATP-Bindungsstelle der CDK4/6 binden, inaktivieren den Cyclin-D-CDK4/6-Komplex, blockieren die Phosphorylierung des Retinoblastomproteins und induzieren einen Zellzyklusarrest<sup>6</sup>
- ✓ CDK4/6-Inhibitoren sind in Kombination mit ET zur klinischen Anwendung zur Behandlung von fortgeschrittenem HR+ Brustkrebs und als Erstlinientherapie in Kombination mit Aromatase-Inhibitoren zur Behandlung von Hochrisiko-Brustkrebs im Frühstadium zugelassen<sup>7</sup>

Abemaciclib

Palbociclib

Ribociclib

Dalpiciclib (in China zugelassen)

\* Abkürzungen: ATP: Adenosintriphosphat; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ER: Östrogenrezeptor; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; RTK: Rezeptortyrosinkinase

## Vorteile von CDK4/6-Inhibitoren bei metastasiertem Brustkrebs<sup>5</sup>

Mehrere randomisierte klinische Studien zeigen ein verlängertes PFS (in Monaten) bei Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren

### AI-naiv (ET-sensitiv)

#### PALOMA-2

24,8 ← Palbociclib + Letrozol

14,5 ← Placebo + Letrozol

#### MONARCH-3

28,2 ← Abemaciclib + Letrozol/Anastrozol

14,8 ← Placebo + Letrozol/Anastrozol

#### MONALEESA-2

25,3 ← Ribociclib + Letrozol

16,0 ← Placebo + Letrozol

#### DAWNA-2<sup>9</sup>

30,6 ← Dalpiciclib + Letrozol/Anastrozol

18,2 ← Placebo + Letrozol/Anastrozol

### AI-vorbehandelt (ET-resistent)

#### PALOMA-3

9,5 ← Palbociclib + Fulvestrant

4,6 ← Placebo + Fulvestrant

#### MONARCH-2

16,3 ← Abemaciclib + Fulvestrant

9,3 ← Placebo + Fulvestrant

#### DAWNA-1<sup>10</sup>

16,3 ← Dalpiciclib + Fulvestrant

7,2 ← Placebo + Fulvestrant

### AI-naiv und AI-vorbehandelt

#### MONALEESA-3

20,5 ← Ribociclib + Fulvestrant

12,8 ← Placebo + Fulvestrant

#### MONALEESA-7

23,8 ← Ribociclib + ET

13,0 ← Placebo + ET

### Unterschiede in der Pharmakokinetik der CDK4/6-Inhibitoren<sup>11</sup>

Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib
Alle drei sind oral bioverfügbar		
Hohe Selektivität für CDK4 und CDK6		
	Höheres CDK4/CDK6-Hemmverhältnis (~4)	
		Höchstes CDK4/CDK6-Hemmverhältnis von 5
		Zusätzliche Aktivität bei mehreren Kinasen



## Die CDK4/6-Inhibitoren haben eine ähnliche Wirksamkeit, aber unterschiedliche Toxizitätsprofile

Mit dem Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren assoziierte unerwünschte Ereignisse (UE)<sup>12,13</sup>

### Hämatologische UE

- Palbociclib und Ribociclib – asymptomatische Neutropenie

### Nicht-hämatologische UE

- Abemaciclib löst vorrangig eine gastrointestinale Toxizität aus, die sich in Diarrhö Grad 1/2, Müdigkeit und Bauchschmerzen äußert
- Im Gegensatz zu Palbociclib verursachen sowohl Abemaciclib als auch Ribociclib Hepatotoxizität
- Ribociclib verlängert das QTc bei < 5 % der Patientinnen, was eine EKG-Überwachung während der ersten beiden Zyklen erforderlich macht
- Ribociclib birgt ein höheres Risiko für eine Verletzung der Atemwege

\* Abkürzungen: EKG: Elektrokardiogramm; PFS: progressionsfreies Überleben; QTc: QT-Intervall

Weitere Ressourcen finden Sie unter  
<https://breastcancer.knowledgehub.wiley.com/de/>



**Neutropenie** ist die Folge der zytostatischen Wirkung der CDK6-Hemmung und ist reversibel

**Klinisches Management**

Überwachung des Blutbildes vor Beginn der Therapie

In den folgenden Fällen eine Dosisreduktion in Erwägung ziehen:

- Wiederkehrende unkomplizierte Neutropenie Grad 3
- Länger (> 1 Woche) anhaltende Neutropenie Grad 3
- Auf Grad 2 zurückgegangene febrile Neutropenie



**Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)**

Schwere Lungenentzündung bei Behandlung mit allen drei CDK4/6-Inhibitoren berichtet

**Klinisches Management**

- Regelmäßige Überwachung auf Symptome der ILD oder Pneumonitis (Hypoxie, Husten, Dyspnoe)
- Unterbrechung oder Abbruch der Behandlung, wenn Symptome von Grad > 2 auftreten und/oder sich verschlechtern



**Venöse Thromboembolien**

Abemaciclib + Hormontherapie: 2 %  
Alleinige hormonelle Therapie: 0,5 %  
Risikoverhältnis: 2,62

**Klinisches Management**

Vorrangig mit Antikoagulanzen behandelt



**QTcF-Verlängerung**

Die mit der Palbociclib- und Ribociclib-Behandlung assoziierte Verlängerung des QT-Intervalls ist dosisabhängig und klinisch unkompliziert

**Klinisches Management**

Überwachung von Begleitmedikation, die das Risiko einer QTcF-Verlängerung weiter erhöht



**Diarrhö**

Die gastrointestinale Toxizität von Abemaciclib hat keinen Einfluss auf das Ausmaß des Nutzens (PFS in Monaten)

**Klinisches Management**

- Diarrhö innerhalb von 7 Tagen: 28,2
- Keine Diarrhö in den ersten 7 Tagen: 29,1
- Placebo: 14,8
- Behandlung mit Antidiarrhoika wie Loperamid
- Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr sowie Vermeidung von Laktose und Alkohol empfehlen
- Aussetzung der Dosis bei Symptomen von Grad 2 oder höher in Erwägung ziehen
- Bei Grad 3 oder 4 kann eine Krankenhauseinweisung erforderlich sein



UE werden durch unterstützende Medikamente und/oder Dosisanpassungen wirksam behandelt, ohne dass das PFS beeinträchtigt wird



**Auswirkungen der Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren auf die Lebensqualität (QoL)<sup>15,16</sup>**

Insgesamt verschlechtert die Hinzunahme von CDK4/6-Inhibitoren zur ET die HR-QoL der Patientinnen nicht

- Positiver Trend zur Verbesserung von Schmerzen

Ausnahme: Gastrointestinale Toxizitäten beeinflussen die HR-QoL von mit Abemaciclib behandelten Patientinnen



**Einfluss des Alters auf die Wirksamkeit der CDK4/6-Inhibitoren<sup>17,18</sup>**

- Angesichts höherer Komorbiditäten kann die Lebensqualität für ältere Patientinnen genauso wichtig oder sogar wichtiger sein als das Überleben
- CDK4/6-Inhibitoren + ET sind bei älteren Patientinnen gleichermaßen wirksam
- Ältere Patientinnen zeigen eine ähnliche bis leicht erhöhte Toxizität wie jüngere Patientinnen

Bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs wird es bei der Kombinationstherapie aufgrund der genetisch erworbenen Resistenz gegen ET, CDK4/6-Inhibitoren oder beides schließlich zu einer Progression kommen

**MONALEESA-2, -3, -7**



**Ribociclib ggü. Placebo**

- Häufigkeit von Mutationen in den Genen *ESR1*, *RB1*, *FAT3* und *TET2* am Ende der Behandlung höher
- Prozentsatz der Patientinnen mit hoher Gesamtmutationslast<sup>19</sup> (> 10 Mutationen/MB) am Ende der Behandlung in der Ribociclib-Gruppe höher ggü. Placebo



**Resistenzmechanismen gegen die endokrine Kombinationstherapie mit CDK4/6-Inhibitoren<sup>20</sup>**

- Hochregulierung von CDK6/Cyclin D1
- Hochregulierung von CDK2/Cyclin E1 (CCNE1)
- Veränderungen des RAS/MAPK-Signalwegs
- *RB1*-Verlust oder -Mutation
- Veränderung des PI3K/AKT-Signalwegs

\* Abkürzungen: HR-QoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; QTcF: nach der Fridericia-Formel frequenzkorrigiertes QT-Intervall

# Therapeutische Strategien nach Progression unter Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren<sup>20</sup>

## MAINTAIN (PFS in Monaten)

5,29 Ribociclib + ET-Wechsel

2,76 Placebo + ET-Wechsel  
 • Fortführung der Behandlung mit CDK4/6-Inhibitor nach Progression; Wechsel des CDK4/6-Inhibitors bietet zusätzlichen Vorteil

## DESTINY-Breast04 (Anti-HER2-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat)

10,1 Trastuzumab Deruxtecan

5,4 TPC

## PACE (Palbociclib + Fulvestrant (SERD) + Avelumab)

4,8 Fulvestrant

4,6 F + Palbociclib

8,1 F + P + Avelumab  
 • Zusätzliche Immuntherapie verbessert PFS

## TROPiCS-02 (Anti-Trop2-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat)

5,5 Sacituzumab Govitecan

4,0 TPC

## PADA-1 (ET)<sup>21</sup>

11,9 Fulvestrant (ET) + Palbociclib

5,7 AI + Palbociclib

## EMERALD (ET bei Patientinnen mit *ESR1*-Mutation)<sup>22</sup> (PFS-Rate)

34,3% Elacestrant

20,4% ET (SERD nach Wahl)

## SOLAR-1: Alpelisib bei Patientinnen mit *PIK3CA*-Mutation<sup>21</sup>

11,0 Alpelisib + Fulvestrant

5,7 Placebo + Fulvestrant

## SERENA-2 (orale SERD bei Patientinnen mit *ESR1*-Mutationen)<sup>21</sup>

7,2 Camizestrant

3,7 Fulvestrant

## CAPitello-291: Capiwasertib bei Patientinnen mit AKT-Signalwegveränderungen<sup>21</sup>

10,3 Capiwasertib + Fulvestrant

4,8 Placebo + Fulvestrant

## INAVO120: Inavolisib bei Patientinnen mit *PIK3CA*-Mutation<sup>21</sup>

15 Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant

7,3 Placebo + Palbociclib + Fulvestrant  
 • Frühzeitige Reduktion der zirkulierenden *PIK3CA*-Tumor-DNA (ctDNA) in Plasmaproben von Patientinnen, die mit Palbociclib und Fulvestrant behandelt wurden, deutet nachdrücklich auf eine Verbesserung des PFS<sup>23</sup>

## Kernbotschaften

- Die Kombination aus CDK4/6-Inhibitoren und ET verlängert das PFS bei Patientinnen mit fortgeschrittenem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs
- Dosisreduktionen ermöglichen die Kontrolle behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse in Verbindung mit CDK4/6-Inhibitoren, ohne die Wirksamkeit zu beeinträchtigen, und erhalten die Lebensqualität der Patientinnen
- Die Überwachung des Auftretens erworbener genetischer Mutationen im zirkulierenden Tumor-DNA-Pool ermöglicht gezielte therapeutische Ansätze nach Progression unter Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor

## Referenzen

- Patel, R., Klein, P., Tiersten, A., & Sparano, J. A. (2023). An emerging generation of endocrine therapies in breast cancer: A clinical perspective. *NPJ Breast Cancer*, 9(1).
- Lambertini, M., Blondeaux, E., Bisagni, G., Mura, S., De Placido, S., De Laurentis, M., ... & Del Mastro, L. (2023). Prognostic and clinical impact of the endocrine resistance/sensitivity classification according to international consensus guidelines for advanced breast cancer: An individual patient-level analysis from the Mammella InterGruppo (MIG) and Gruppo Italiano Mammella (GIM) studies. *EClinicalMedicine*, 59, 101931.
- Davies, K. J., Godwin, J., Gray, R., Clarke, M., Cutter, D. J., Darby, S. C., ... & Petró, R. (2011). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 378(9793), 771-784.
- Hanker, A. B., Sudhan, D. R., & Arteaga, C. L. (2020). Overcoming endocrine resistance in breast cancer. *Cancer Cell*, 37(4), 496-513.
- Lee, J. S., Hackbart, H., Cui, X., & Yuan, Y. (2023). CDK4/6 inhibitor resistance in hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Translational research, clinical trials, and future directions. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(14), 11791.
- Fassi, A., Geng, Y., & Siciński, P. (2022). CDK4 and CDK6 kinases: From basic science to cancer therapy. *Science*, 375(6577).
- Zwijsen, R., Wientjens, E., Klompmaker, R., Van Der Sman, J., Bernards, R., & Michalides, R. (1997). CDK-independent activation of estrogen receptor by cyclin D1. *Cell*, 88(3), 405-415.
- Onesti, C. E., & Jerusalem, G. (2020). CDK4/6 inhibitors in breast cancer: Differences in toxicity profiles and impact on agent choice. A systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 21(3), 283-298.
- Xu, B., Zhang, Q., Zhang, P., Tong, Z. S., Sun, T., Li, W., ... & Zhu, X. (2022). LBA116 Dalpiciclib plus letrozole or anastrozole as first-line treatment for HR+/HER2- advanced breast cancer (DAWNA-2): A phase III trial. *Annals of Oncology*, 33, S1384-S1385.
- Xu, B., Zhang, Q., Zhang, P., Hu, X., Li, W., Tong, Z., ... & Zou, J. (2021). Dalpiciclib or placebo plus fulvestrant in hormone receptor-positive and HER2-negative advanced breast cancer: A randomised, phase 3 trial. *Nature Medicine*, 27(11), 1904-1909.
- Grinshpun, A., Tolane, S. M., Burstein, H. J., Jeselsohn, R., & Mayer, E. L. (2023). The dilemma of selecting a first line CDK4/6 inhibitor for hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer. *NPJ Breast Cancer*, 9(1).
- Mastrantonio, L., Orlandi, A., Palazzo, A., Garufi, G., Fabi, A., Daniele, G., ... & Bria, E. (2023). The likelihood of being helped or harmed as a patient-centred tool to assess cyclin dependent kinase 4/6 inhibitors clinical impact and safety in metastatic breast cancer: A systematic review and sensitivity-analysis. *EClinicalMedicine*, 56, 101824.
- Rugo, H. S., Huober, J., Garcia-Saenz, J. A., Masuda, N., Sohn, J., André, V., ... & Goetz, M. P. (2020). Management of abemaciclib-associated adverse events in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: safety analysis of MONARCH 2 and MONARCH 3. *The Oncologist*, 26(1), e53-e65.
- Thill, M., & Schmidt, M. (2018). Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 10, 175883591879332.
- Rugo, H. S., Harmer, V., O'Shaughnessy, J., Jhaveri, K., Tolane, S. M., Cardoso, F., ... & Fasching, P. A. (2023). Quality of life with ribociclib versus abemaciclib as first-line treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer: A matching-adjusted indirect comparison. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 15, 175883592311528.
- Harbeck, N., Franke, F., Villanueva-Vázquez, R., Lu, Y., Tripathy, D., Chow, L. W. C., ... & Bardia, A. (2020). Health-related quality of life in premenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib plus endocrine therapy: Results from a phase III randomized clinical trial (MONALEESA-7). *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 12, 175883592094306.
- Battisti, N. M. L., De Glas, N. A., Sedrak, M. S., Loh, K. P., Liposits, G., Soto-Pérez-de-Celis, E., ... & Ring, A. (2018). Use of cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors in older patients with ER-positive HER2-negative breast cancer: Young International Society of Geriatric Oncology review paper. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 10, 175883591880961.
- Hamilton, E., Kim, J. H., Eigellén, N., Mavroudis, D., Median, D., Marconato, H. M. F., ... & Guarnieri, V. (2023). Efficacy and safety results by age in monarchE: Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy (ET) in patients with HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer (EBC). *Journal of Clinical Oncology*, 41(16\_suppl), 501.
- Mittal, A., Solovieff, N., Su, F., Bardia, A., Neven, P., Yap, Y., ... & Arteaga, C. L. (2023). Abstract P5-02-14: Identification of mechanisms of acquired resistance to ribociclib plus endocrine therapy using baseline and end-of-treatment circulating tumor DNA samples in the MONALEESA-2, -3, and -7 trials. *Cancer Research*, 83(5 Supplement), P5-14.
- Zhou, F. H., Downton, T., Freiländer, A., Hurwitz, J., Caldon, C. E., & Lim, E. (2023). CDK4/6 inhibitor resistance in estrogen receptor positive breast cancer, a 2023 perspective. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11.
- Mittal, A., Valiente, C. M., Tamimi, F., Schlam, I., Sammons, S., Tolane, S. M., ... & Tarantino, P. (2023). Filling the gap after CDK4/6 inhibitors: novel endocrine and biologic treatment options for metastatic hormone receptor positive breast cancer. *Cancers*, 15(7), 2015.
- Bidard, F., Kaklamani, V., Neven, P., Streich, G., Montero, A. J., Forget, F., ... & Bardia, A. (2022). Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) versus standard endocrine therapy for estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the Randomized Phase III EMERALD Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 40(28), 3246-3256.
- O'Leary, B., Hrebien, S., Morden, J. P., Beaney, M., Fribbens, C., Huang, X., ... & Turner, N. C. (2018). Early circulating tumor DNA dynamics and clonal selection with palbociclib and fulvestrant for breast cancer. *Nature Communications*, 9(1).

