

# Présentation complète des inhibiteurs des kinases 4 et 6 dépendantes de la cycline (CDK4/6)

Mécanisme d'action des inhibiteurs des CDK4/6, leur position dans l'algorithme de traitement du cancer et la prise en charge des effets indésirables associés au traitement

Les CDK4/6 font partie d'une famille de kinases sérine/thréonine qui jouent un rôle clé dans la régulation du cycle cellulaire

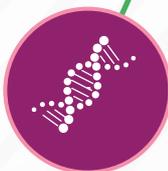


## Inhibiteurs des CDK4/6<sup>1,2,3</sup>



L'utilisation d'inhibiteurs des CDK4/6 arrête le cycle cellulaire et limite la prolifération des cellules cancéreuses

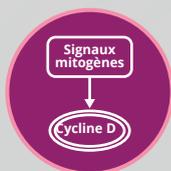
Dans les cellules cancéreuses, le mécanisme du cycle cellulaire est dérégulé



Quatre inhibiteurs des CDK4/6 sont actuellement disponibles pour le traitement du cancer du sein

- Palbociclib
- Abemaciclib
- Ribociclib
- Dalpiciclib (Chine)

### Mécanisme d'action des inhibiteurs des CDK4/6<sup>1,2</sup>



Les signaux mitogènes conduisent à la synthèse de la cycline D dans les cellules



La liaison de la cycline D aux CDK4/6 active l'activité enzymatique des deux enzymes



La CDK4/6 activée phosphoryle la protéine rétinoblastome (Rb) qui, à son tour, libère un facteur de transcription appelé E2F.



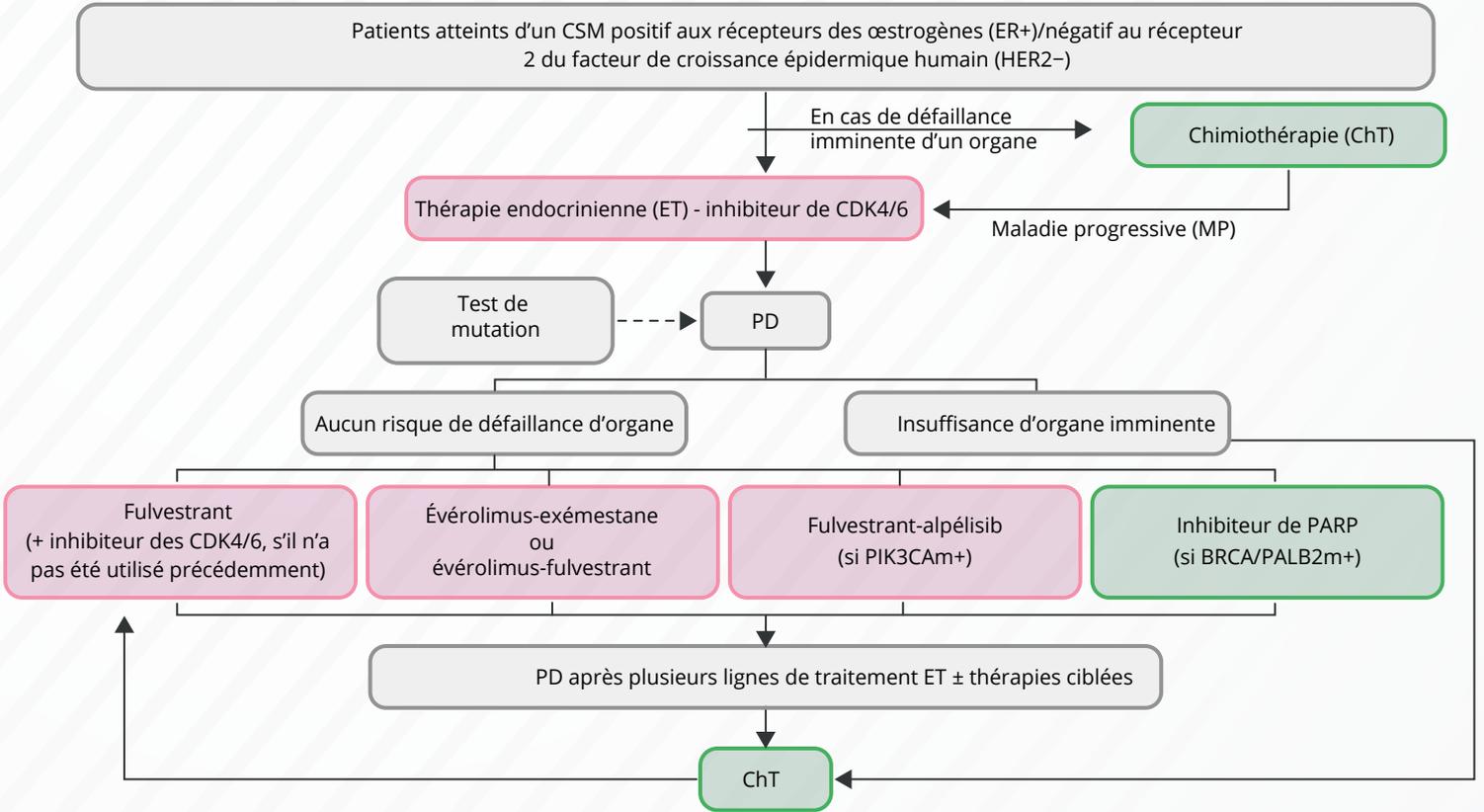
L'E2F est responsable de la transcription des gènes nécessaires à la synthèse de l'ADN et de la progression du cycle cellulaire entrant dans la phase S

### Pharmacocinétique et pharmacodynamique des inhibiteurs des CDK4/6<sup>4,5</sup>

	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib	Dalpiciclib
Demi-vie	29 (+/-5) heures	32 heures	18,3 heures	44,9 heures
Arrêt du cycle cellulaire	Phase G1	Phase G1	Phase G1, G2	Phase G1
Site primaire de métabolisme	Hépatique	Hépatique	Hépatique	Hépatique
Cibles	CDK4 et CDK6	CDK4 et CDK6	CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK9, CDK14, CDK16-18	CDK4 et CDK6
Posologie	125 mg ; une fois par jour pendant 21 jours, suivis de 7 jours de pause	600 mg une fois par jour pendant 21 jours	150 mg ; deux fois par jour en continu	150 mg ; une fois par jour pendant 21 jours, suivis de 7 jours de pause

(d'après George et al.)

## Inhibiteurs des CDK4/6 pour le traitement du cancer du sein avancé et métastatique (MBC)<sup>6</sup>



(d'après Gennari et al.)

BRCA : gène de susceptibilité du cancer du sein ; PALB2 : partenaire et localisateur de BRCA2 ;

PIK3CA : sous-unité alpha catalytique phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase ; PARP : poly(ADP-ribose) polymérase

## Principaux essais cliniques sur les inhibiteurs des CDK4/6 dans le cancer du sein précoce (EBC)<sup>7</sup>

	Essai PALLAS	Essai NATALEE7,8	Essai PENELOPE-B	Essai monarchE
Essai clinique	Phase III	Phase III	Phase III	Phase III
Participants à l'étude	Patients présentant un EBC de stade II-III (N = 5 761)	Patients présentant un EBC de stade II-III (N = 4 000 estimés)	Patients avec HR+, HER2- EBC (N = 1 250)	Patients présentant des récepteurs hormonaux positifs (HR+), HER2-à haut risque et EBC (N = 5 637)
Traitement	Palbociclib 125 mg par jour	Inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase (NSAI) + ribociclib 400 mg par jour	Palbociclib 125 mg par jour	Abemaciclib 150 mg deux fois par jour
Critère d'évaluation principal (iDFS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Groupe CDK4/6 : 84,2 %</li> <li>Contrôle : 84,5 %</li> <li>Rapport de risque (HR) : 0,96 ; intervalle de confiance (IC) à 95 % : 0,81 à 1,14 ; p = 0,65</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ribociclib + NSAI : 90,4 %</li> <li>NSAI seul : 87,1 %</li> <li>HR : 0,75 ; IC à 95 % : 0,62 à 0,91 ; p = 0,003</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Groupe CDK4/6 : 81,2 %</li> <li>Contrôle : 77,7 %</li> <li>HR : 0,93 ; IC à 95 % : 0,74 à 1,17 ; p = 0,525</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Groupe CDK4/6 : 92,3 %</li> <li>Contrôle : 89,3 %</li> <li>HR : 0,713 ; IC à 95 % : 0,583 à 0,871 ; p = 0,0009</li> </ul>

## Principaux essais cliniques évaluant les inhibiteurs des CDK4/6 dans le MBC<sup>3,9</sup>

	PALOMA-2 (NCT01740427)	MONALEESA-2 (NCT01958021)	MONARCH-3 (NCT02246621)	NCT03481998
Essai clinique	Phase III	Phase III	Phase III	Phase Ib
Participants à l'étude	Femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein HR+, HER2- (N = 666)	Femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein HR+, HER2- (N = 668)	Femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein HR+, HER2- (N = 493)	Femmes atteintes d'un cancer du sein HR+, HER2- (N = 104)
Traitement	Letrozole + palbociclib vs placebo	Letrozole + ribociclib vs placebo	AINS + abemaciclib vs placebo	Dalpiciclib (125 ou 150 mg) + létrozole/anastrozole et dalpiciclib (125, 150 ou 175 mg) + fulvestrant
Critère d'évaluation principal (SSP médiane)	24,8 vs 14,5 mois HR : 0,58, IC à 95 % : 0,46 à 0,72	25,3 vs 16,0 mois HR : 0,568, IC à 95 % : 0,457 à 0,704	28,18 vs 14,76 mois HR : 0,540, IC à 95 % : 0,418 à 0,698	38,7 vs 24,1 vs 12,0 vs 16,7 vs 12,9 mois

SSM : survie sans maladie invasive ; SSP : survie sans progression

Rendez-vous sur le site <https://breastcancer.knowledgehub.wiley.com/> pour y trouver des ressources supplémentaires

## Approbation réglementaire des inhibiteurs des CDK4/6

Approbation de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis10

- Février 2015 : le palbociclib a reçu l'approbation de la FDA
- Mars 2017 : le ribociclib a reçu l'approbation de la FDA
- Septembre 2017 : l'abemaciclib a reçu une approbation accélérée



Approbation de l'Agence européenne des médicaments (EMA)11

- Novembre 2016 : le palbociclib a reçu l'approbation de l'EMA
- Septembre 2018 : l'abemaciclib a reçu l'approbation de l'EMA
- Août 2017 : le ribociclib a reçu l'approbation initiale de l'EMA

Importance de l'observance du traitement dans les contextes cliniques

Manque d'observance à un schéma thérapeutique prescrit

Résultats médiocres en matière de santé

Réduction de la dose et taux d'arrêt du traitement par inhibiteurs des CDK4/67

	Essai PALLAS	Essai PENELOPE-B	Essai monarchE
Inhibiteur des CDK4/6	Palbociclib 125 mg par jour	Palbociclib 125 mg par jour	Abemaciclib 150 mg deux fois par jour
Réduction de la dose (%)	55,2 %	47,6 %	42,7 %
Taux d'interruption (%)	44,9 %	20,0 %	27,7 %

Une meilleure observance du traitement peut se traduire directement par des temps de survie plus longs

### Facteurs affectant l'observance du traitement<sup>12</sup>

#### Facteurs intrapersonnels



Manque d'informations sur l'efficacité



Effets indésirables



Coût



Difficulté à établir une routine

### Stratégies pour améliorer l'observance<sup>12</sup>



Communication efficace avec l'équipe soignante



Soutien de la famille et des amis



Expérience d'autres patients atteints de MBC

Des efforts coordonnés impliquant les prestataires de soins, les patients atteints de MBC et les spécialistes sont essentiels pour améliorer l'observance du traitement

### Prise en charge des effets secondaires<sup>13,14</sup>

• Les inhibiteurs des CDK4/6 sont généralement bien tolérés et sûrs, avec un faible taux d'effets indésirables graves

• Cependant, ils ont des profils de toxicité variés, ce qui nécessite une attention particulière lors de la prise de décision clinique

#### Les effets indésirables fréquents comprennent :



- Fatigue
- Vomissements
- Nausées
- Diarrhée

#### Toxicités hématologiques liées au traitement



- Neutropénie
- Leucopénie

#### Les effets indésirables spécifiques au traitement comprennent :



- Cardiotoxicité
- Insuffisance respiratoire
- Dysfonctionnement rénal
- Hépatotoxicité
- Événements thromboemboliques

#### Prise en charge des effets indésirables associés au traitement<sup>13</sup>

- Les événements indésirables hématologiques peuvent être pris en charge par des soins de soutien standard
- Les réductions ou interruptions de dose sont efficaces pour résoudre les effets indésirables associés au traitement

Inhibiteurs des CDK4/6 <sup>13</sup>	Grade 1 ou 2 (NAN 1 000/mm <sup>3</sup> -<LIN)	Grade 3 (NAN 500 - < 1 000/mm <sup>3</sup> )	Grade 3 (NAN 500 - < 1 000/mm <sup>3</sup> ) neutropénie fébrile*	Grade 4 (NAN < 500/mm <sup>3</sup> )
Palbociclib	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêter le palbociclib au jour 1 du cycle</li> <li>• Après le rétablissement au grade ≤ 2, commencer le cycle suivant à la même dose</li> <li>• Envisager une réduction de la dose en cas de récupération prolongée (&gt; 1 semaine) ou de neutropénie récurrente de grade 3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspendre le palbociclib jusqu'au rétablissement à un grade ≤ 2</li> <li>• Reprendre à la dose inférieure suivante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspendre le palbociclib jusqu'au rétablissement à un grade ≤ 2</li> <li>• Reprendre à la dose inférieure suivante</li> </ul>

Rendez-vous sur le site <https://breastcancer.knowledgehub.wiley.com/> pour trouver des ressources supplémentaires

Inhibiteur des CDK4/6 <sup>13</sup>	Grade 1 ou 2 (NAN 1 000/mm <sup>3</sup> -<LIN)	Grade 3 (NAN 500 - < 1 000/mm <sup>3</sup> )	Grade 3 (NAN 500 - < 1 000/mm <sup>3</sup> ) neutropénie fébrile*	Grade 4 (NAN < 500/mm <sup>3</sup> )
Ribociclib	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interruption de la dose jusqu'au retour au grade ≤ 2</li> <li>• Reprendre le ribociclib au même niveau de dose</li> <li>• En cas de toxicité récurrente (grade 3), interruption de la dose jusqu'au rétablissement, suivie d'une reprise du ribociclib au niveau de dose inférieur suivant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interruption de la dose jusqu'au rétablissement de la neutropénie à un grade ≤ 2</li> <li>• Reprendre le ribociclib au niveau de dose inférieur suivant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interruption de la dose jusqu'au retour au grade ≤ 2</li> <li>• Reprendre le ribociclib au niveau de dose inférieur suivant</li> </ul>
Abemaciclib	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspendre l'abemaciclib jusqu'au retour à un grade ≤ 2</li> <li>• Reprendre l'abemaciclib au même niveau de dose</li> </ul>	Aucune recommandation distincte dans les informations de prescription	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspendre le palbociclib jusqu'au rétablissement à un grade ≤ 2</li> <li>• Reprendre l'abemaciclib au niveau de dose inférieur suivant</li> </ul>

## Effets indésirables fréquents avec un traitement à base d'inhibiteurs des CDK4/6<sup>13</sup>

Traitement	Patients	Effets secondaires les plus fréquents (> 30 % tous grades confondus)		Effets secondaires les plus fréquents (> 20 % grade 3/4)
Palbociclib en monothérapie (NCT01037790)	Cancer du sein avancé (n = 37)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucopénie (100 %)</li> <li>• Thrombocytopénie (76 %)</li> <li>• Neutropénie (92 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphopénie (65 %)</li> <li>• Anémie (70 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénie (54 %)</li> <li>• Leucopénie (51 %)</li> <li>• Lymphopénie</li> </ul>
Ribociclib en monothérapie (NCT01237236)	Tumeurs solides/ lymphomes avancés (n = 132)	EIAS <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénie (46 %)</li> <li>• Fatigue (45 %)</li> <li>• Leucopénie (43 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nausées (42 %)</li> <li>• Thrombocytopénie (30 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénie (27 %)</li> </ul>
Abemaciclib en monothérapie, MONARCH-1 (NCT02102490)	Cancer du sein avancé HR+, HER2- (n = 132)	EIAS <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucopénie (91 %)</li> <li>• Diarrhée (90 %)</li> <li>• Anémie (69 %)</li> <li>• Fatigue (65 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nausées (64 %)</li> <li>• Diminution de l'appétit (46 %)</li> <li>• Thrombocytopénie (41 %)</li> <li>• Douleur abdominale (39 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucopénie (28 %)</li> <li>• Neutropénie (27 %)</li> <li>• Diarrhée (20 %)</li> </ul>

NAN : nombre absolu de neutrophiles ; LIN : limite inférieure de la normale ; EIAS : événements indésirables associés au traitement

## Outils pédagogiques destinés aux patients pour faciliter la prise en charge des effets indésirables et améliorer l'observance<sup>15</sup>

Outils multimédias traditionnels tels que : • Brochures • Documents à distribuer  
Outils numériques tels que :

- Applications de santé mobiles conviviales
- Vidéos informatives (animations avec texte)
- Plateforme web d'éducation médicale
  - Institut national du cancer <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects>
- Société américaine du cancer <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/side-effects.html>

## Messages clés

- ✓ Les inhibiteurs des CDK4/6, y compris le palbociclib, l'abemaciclib, le ribociclib et le dalpiciclib, sont cliniquement efficaces et bénéfiques pour les patientes atteintes d'un MBC
- ✓ Bien que les inhibiteurs des CDK4/6 soient bien tolérés, il est important de surveiller et de prendre en charge les effets indésirables avec des évaluations cliniques régulières
- ✓ Un modèle de soins partagés impliquant une équipe pluridisciplinaire d'oncologues, d'infirmiers praticiens et de pharmaciens peut assurer un traitement en temps opportun à l'aide d'inhibiteurs des CDK4/6 tout en surveillant les effets indésirables
- ✓ Le développement de plateformes animées destinées à informer les patients et leurs aidants pourrait contribuer à améliorer les résultats thérapeutiques et la satisfaction.

## Références :

- Adon, T., Shanmugarajan, D., & Kumar, H. Y. (2021). CDK4/6 inhibitors: a brief overview and prospective research directions. *RSC Advances*, 11(47), 29227–29246.
- Piezzo, M., Cocco, S., Caputo, R., Cianniello, D., Gioia, G. D., Lauro, V. D., ... & Laurentis, M. D. (2020). Targeting cell cycle in breast cancer: CDK4/6 inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(18), 6479.
- Zhang, Q., Zhang, P., Yan, M., Yan, X., Wang, X., Gu, Y., ... & Xu, B. (2024). Dalpiciclib in combination with letrozole/anastrozole or fulvestrant in HR-positive and HER2-negative advanced breast cancer: results from a phase Ib study. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 16, 17588359241273026.
- George, M. A., Qureshi, S., Omene, C., Toppmeyer, D. L., & Ganesan, S. (2021). Clinical and pharmacologic differences of CDK4/6 inhibitors in breast cancer. *Frontiers in Oncology*, 11, 693104.
- Zhang, P., Xu, B., Gui, L., Wang, W., Xiu, M., Zhang, X., ... & Zou, J. (2021). A phase 1 study of dalpiciclib, a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor in Chinese patients with advanced breast cancer. *Biomarker Research*, 9(1), 24.
- Gennari, A., André, F., Barrios, C. H., Cortes, J., de Azambuja, E., DeMichele, A., ... & Harbeck, N. (2021). ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*, 32(12), 1475–1495.
- Abdel-Razeq, H., & Sharaf, B. (2023). Expanding the clinical use of CDK4/6 inhibitors in the treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer from metastatic setting to adjuvant setting. *Drug Design, Development and Therapy*, 727–735.
- Slamon, D., Lipatov, O., Nowecki, Z., McAndrew, N., Kukielka-Budny, B., Stroyakovskiy, D., ... & Hortobagyi, G. (2024). Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 390(12), 1080–1091.
- Wang, X., Zhao, S., Xin, Q., Zhang, Y., Wang, K., & Li, M. (2024). Recent progress of CDK4/6 inhibitors' current practice in breast cancer. *Cancer Gene Therapy*, 31(9), 1283–1291.
- Cejuela, M., Gil-Torralvo, A., Castilla, M. A., Domínguez-Cejudo, M. A., Falcón, A., Benavent, M., ... & Salvador Bofill, J. (2023). Abemaciclib, palbociclib, and ribociclib in real-world data: a direct comparison of first-line treatment for endocrine-receptor-positive metastatic breast cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(10), 8488.
- Luyendijk, M., Blommestein, H., Uyl-de Groot, C., Siesling, S., & Jager, A. (2023). Regulatory approval, reimbursement, and clinical use of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in metastatic breast cancer in the Netherlands. *JAMA Network Open*, 6(2), e2256170–e2256170.
- Conley, C. C., McIntyre, M., Pensak, N. A., Lynce, F., Graham, D., Ismail-Khan, R., ... & O'Neill, S. C. (2022). Barriers and facilitators to taking CDK4/6 inhibitors among patients with metastatic breast cancer: a qualitative study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 192(2), 385–399.
- 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, 1758835918793326.
- Wekking, D., Lambertini, M., Dessi, M., Denaro, N., Bardanzellu, F., Garrone, O., ... & Solinas, C. (décembre 2023). CDK4/6 inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer: focus on toxicity and safety. In *Seminars in Oncology* (Vol. 50, n° 6, p. 131–139). WB Saunders.
- Turkdogan, S., Schnitman, G., Wang, T., Gottlieb, R., How, J., & Gottlieb, W. H. (2021). Development of a digital patient education tool for patients with cancer during the COVID-19 pandemic. *Cancer JMIR*, 7(2), e23637.

