

Ein umfassender Überblick über Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinase 4 und 6 (CDK4/6)

Wirkmechanismus von CDK4/6-Inhibitoren, ihre Position im Behandlungsalgorithmus bei Krebs sowie das Management therapiebedingter Nebenwirkungen

CDK4/6 gehören zu einer Familie von Serin/Threonin-Kinasen, die eine Schlüsselrolle bei der Regulierung des Zellzyklus spielen

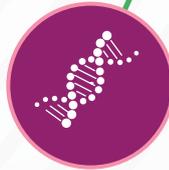


CDK4/6-Inhibitoren^{1,2,3}



Durch den Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren wird der Zellzyklus angehalten und die Vermehrung von Krebszellen eingeschränkt

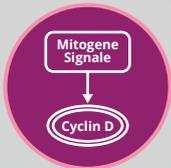
In Krebszellen ist der Zellzyklusmechanismus gestört



Vier CDK4/6-Inhibitoren sind derzeit für die Behandlung von fortgeschrittenem Brustkrebs verfügbar

- Palbociclib
- Abemaciclib
- Ribociclib
- Dalpiciclib (China)

Wirkungsmechanismus von CDK4/6-Inhibitoren^{1,2}



Mitogene Signale führen zur Cyclin-D-Synthese in Zellen



Die Bindung von Cyclin D an CDK4/6 aktiviert die enzymatische Aktivität der beiden Enzyme



Aktiviertes CDK4/6 phosphoryliert das Retinoblastom-Protein (Rb), das wiederum einen Transkriptionsfaktor namens E2F freisetzt



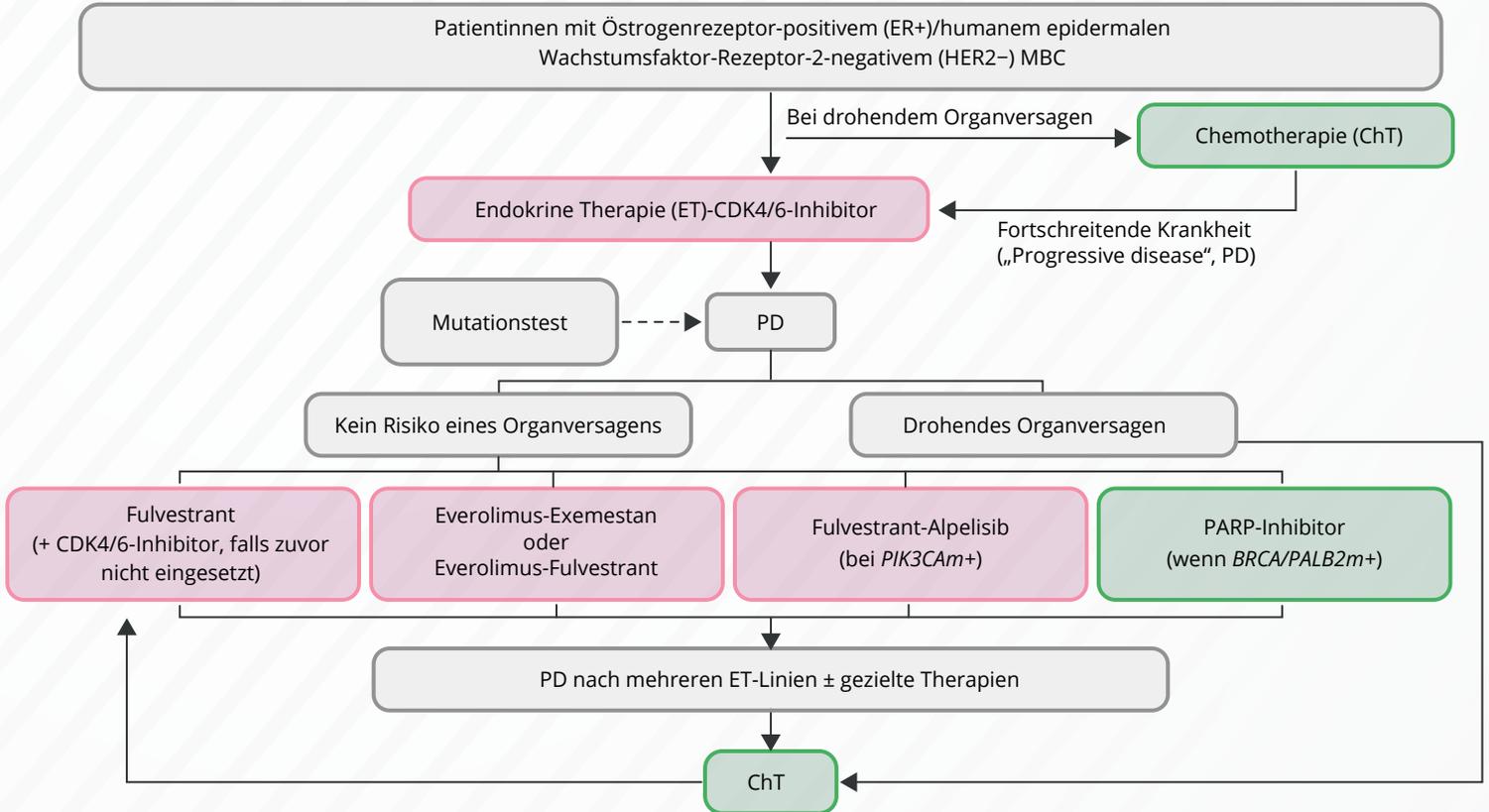
E2F ist für die Transkription von Genen verantwortlich, die für die DNA-Synthese und das Fortschreiten des Zellzyklus in die S-Phase erforderlich sind

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von CDK4/6-Inhibitoren^{4,5}

	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib	Dalpiciclib
Halbwertszeit	29 (+/-5) Stunden	32 Std.	18,3 Std.	44,9 Std.
Zellzyklusarrest	G1 Phase	G1 Phase	G1, G2 Phase	G1 Phase
Hauptort des Stoffwechsels	Hepatisch	Hepatisch	Hepatisch	Hepatisch
Ziele	CDK4 und CDK6	CDK4 und CDK6	CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK9, CDK14, CDKs16-18	CDK4 und CDK6
Dosierung	125 mg einmal täglich über 21 Tage, gefolgt von 7 Tagen Pause	600 mg einmal täglich für 21 Tage	150 mg zweimal täglich kontinuierlich	150 mg einmal täglich über 21 Tage, gefolgt von 7 Tagen Pause

(in Anlehnung an George *et al.*)

CDK4/6-Inhibitoren für die Behandlung von fortgeschrittenem und metastasierendem Brustkrebs (MBC)⁶



BRCA: Breast Cancer susceptibility gene (Gen für Brustkrebsanfälligkeit), PALB2: Partner und Lokalisator von BRCA2; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat-3-Kinase katalytische Untereinheit alpha, PARP: Poly(ADP-Ribose)-Polymerase

(in Anlehnung an Gennari et al.)

Wichtige klinische Studien zu CDK4/6-Inhibitoren bei Brustkrebs im Frühstadium (EBC)⁷

	PALLAS Studie	NATALEE Studie ^{7,8}	PENELOPE-B S tudie	monarchE Studie
Klinische Studie	Phase-III	Phase-III	Phase-III	Phase-III
Studienteilnehmerinnen	Patientinnen mit Stadium II-III-EBC (N = 5.761)	Patientinnen mit Stadium II-III-EBC (N = ca. 4.000)	Patientinnen mit HR+, HER2- EBC (N = 1.250)	Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem (HR+), HER2- Hochrisiko und EBC (N = 5.637)
Behandlung	Palbociclib 125 mg täglich	Nichtsteroidaler Aromatasehemmer (NSAI) + Ribociclib 400 mg täglich	Palbociclib 125 mg täglich	Abemaciclib 150 mg zweimal täglich
Primärer Endpunkt (iDFS)	<ul style="list-style-type: none"> • CDK4/6-Gruppe: 84,2 % • Kontrollgruppe: 84,5 % Hazard Ratio (HR): 0,96, 95 % Konfidenzintervall (KI): 0,81-1,14, $p = 0,65$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Ribociclib + NSAI: 90,4 % • NSAI allein: 87,1 % HR: 0,75, 95 %-KI: 0,62-0,91, $p = 0,003$ 	<ul style="list-style-type: none"> • CDK4/6-Gruppe: 81,2 % • Kontrollgruppe: 77,7 % HR: 0,93, 95 %-KI: 0,74-1,17, $p = 0,525$ 	<ul style="list-style-type: none"> • CDK4/6-Gruppe: 92,3 % • Kontrollgruppe: 89,3 % HR: 0,713, 95 %-KI: 0,583-0,871, $p = 0,0009$

Wichtige klinische Studien zur Bewertung von CDK4/6-Inhibitoren bei MBC^{3,9}

	PALOMA-2 (NCT01740427)	MONALEESA-2 (NCT01958021)	MONARCH-3 (NCT02246621)	NCT03481998
Klinische Studie	Phase III	Phase-III	Phase-III	Phase Ib
Studienteilnehmerinnen	Postmenopausale Frauen mit HR+, HER2- Brustkrebs (N = 666)	Postmenopausale Frauen mit HR+, HER2- Brustkrebs (N = 668)	Postmenopausale Frauen mit HR+, HER2- Brustkrebs (N = 493)	Frauen mit HR+, HER2- Brustkrebs (N = 104)
Behandlung	Letrozol + Palbociclib vs. Placebo	Letrozol + Ribociclib vs. Placebo	Abemaciclib + NSAI vs. Placebo	Dalpiciclib (125 oder 150 mg) + Letrozol/Anastrozol und Dalpiciclib (125, 150 oder 175 mg) + Fulvestrant
Primärer Endpunkt (medianes PFS)	24,8 vs. 14,5 Monate HR: 0,58, 95 %-KI: 0,46-0,72	25,3 vs. 16,0 Monate HR: 0,568, 95 %-KI: 0,457-0,704	28,18 vs. 14,76 Monate HR: 0,540, 95 %-KI: 0,418-0,698	38,7 vs. 24,1 vs. 12,0 vs. 16,7 vs. 12,9 Monate

iDFS (invasive disease-free survival), invasives krankheitsfreies Überleben, PFS (progression-free survival); progressionsfreies Überleben

Weitere Quellen: Besuchen Sie <https://breastcancer.knowledgehub.wiley.com/>

Behördliche Genehmigung von CDK4/6-Inhibitoren

Zulassung durch die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA)¹⁰

- Februar 2015: Palbociclib erhielt die FDA-Zulassung
- März 2017: Ribociclib erhielt die FDA-Zulassung
- September 2017: Abemaciclib erhielt eine beschleunigte Zulassung



Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA)¹¹

- November 2016: Palbociclib erhielt die EMA-Zulassung
- August 2017: Ribociclib erhielt die erste EMA-Zulassung
- September 2018: Abemaciclib erhielt die EMA-Zulassung

Bedeutung der Therapietreue im klinischen Umfeld

Mangelnde Therapietreue gegenüber einem verordneten Medikamentenregime

Schlechte gesundheitliche Ergebnisse

Dosisreduktion und Abbruchrate bei CDK4/6-Inhibitoren⁷

	PALLAS Studie	PENELOPE-B Studie	monarchE Studie
CDK4/6-Inhibitor	Palbociclib 125 mg täglich	Palbociclib 125 mg täglich	Abemaciclib 150 mg zweimal täglich
Dosisreduktion (%)	55,2 %	47,6 %	42,7 %
Abbruchrate (%)	44,9 %	20 %	27,7 %

Eine bessere Therapietreue kann sich direkt in einer längeren Überlebenszeit niederschlagen

Faktoren, welche die Therapietreue beeinflussen¹²

Intrapersonelle Faktoren



Mangel an Informationen über die Wirksamkeit



Nebenwirkungen



Kosten



Schwierigkeiten bei der Etablierung einer Routine

Strategien zur Verbesserung der Therapietreue¹²



Effektive Kommunikation mit dem Behandlungsteam



Unterstützung durch Familie und Freunde



Erfahrungen anderer Patientinnen mit MBC

Koordinierte Bemühungen von Gesundheitsdienstleistern, Patientinnen mit MBC und Fachärzten sind entscheidend für die Verbesserung der Therapietreue

Behandlung von Nebenwirkungen^{13,14}

- CDK4/6-Inhibitoren sind im Allgemeinen gut verträglich und sicher, mit einer geringen Rate schwerwiegender Nebenwirkungen
- Sie weisen jedoch unterschiedliche Toxizitätsprofile auf, weshalb sie bei der klinischen Entscheidungsfindung sorgfältig abgewogen werden müssen

Häufige Nebenwirkungen sind:



- Müdigkeit
- Erbrechen
- Übelkeit
- Durchfall

Behandlungsbedingte hämatologische Toxizitäten



- Neutropenie
- Leukopenie

Behandlungsspezifische Nebenwirkungen umfassen:



- Kardiotoxizität
- Ateminsuffizienz
- Nierenfunktionsstörung
- Hepatotoxizität
- Thromboembolische Ereignisse

Umgang mit behandlungsbedingten Nebenwirkungen¹³

- Hämatologische Nebenwirkungen lassen sich mit standardmäßiger unterstützender Therapie behandeln
- Dosisreduktionen oder Therapieunterbrechungen sind wirksam zur Behebung therapiebedingter Nebenwirkungen

CDK4/6 Inhibitor ¹³	Grad 1 oder 2 (ANC 1.000/mm ³ -<LLN)	Grad 3 (ANC 500-<1.000/mm ³)	Grad 3 (ANC 500 -<1.000/mm ³) febrile Neutropenie*	Grad 4 (ANC <500/mm ³)
Palbociclib	Keine Anpassung der Dosis erforderlich	<ul style="list-style-type: none"> • Palbociclib am Tag 1 des Zyklus aussetzen • Nach Erholung auf Grad ≤2 den nächsten Zyklus mit derselben Dosis beginnen • Bei verlängerter Erholungszeit (>1 Woche) oder wiederholter Neutropenie Grad 3 Dosisreduktion in Erwägung ziehen 	<ul style="list-style-type: none"> • Palbociclib aussetzen bis zur Erholung auf Grad ≤2 • Wiederaufnahme auf der nächstniedrigeren Dosisstufe 	<ul style="list-style-type: none"> • Palbociclib aussetzen bis zur Erholung auf Grad ≤2 • Wiederaufnahme auf der nächstniedrigeren Dosisstufe

Weitere Quellen: Besuchen Sie <https://breastcancer.knowledgehub.wiley.com/>

CDK4/6 Inhibitor ¹³	Grad 1 oder 2 (ANC 1.000/mm ³ –<LLN)	Grad 3 (ANC 500–<1.000/mm ³)	Grad 3 (ANC 500–<1.000/mm ³) febrile Neutropenie*	Grad 4 (ANC <500/mm ³)
Ribociclib	Keine Anpassung der Dosis erforderlich	<ul style="list-style-type: none"> • Therapieunterbrechung bis zur Erholung auf Grad ≤2 • Wiederaufnahme von Ribociclib auf derselben Dosisstufe • Bei wiederholter Toxizität (Grad 3): Therapieunterbrechung bis zur Erholung, anschließend Wiederaufnahme von Ribociclib auf der nächstniedrigeren Dosisstufe 	<ul style="list-style-type: none"> • Therapieunterbrechung bis zur Erholung der Neutropenie auf Grad ≤2 • Wiederaufnahme von Ribociclib auf der nächstniedrigeren Dosisstufe 	<ul style="list-style-type: none"> • Therapieunterbrechung bis zur Erholung auf Grad ≤2 • Wiederaufnahme von Ribociclib auf der nächstniedrigeren Dosisstufe
Abemaciclib	Keine Anpassung der Dosis erforderlich	<ul style="list-style-type: none"> • Abemaciclib aussetzen bis zur Erholung auf Grad ≤2 • Wiederaufnahme von Abemaciclib auf derselben Dosisstufe 	Keine eindeutige Empfehlung in der Fachinformation	<ul style="list-style-type: none"> • Palbociclib aussetzen bis zur Erholung auf Grad ≤2 • Wiederaufnahme von Abemaciclib auf der nächstniedrigeren Dosisstufe

Häufige Nebenwirkungen bei einer Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren¹³

Behandlung	Patientinnen	Häufigste Nebenwirkungen (>30 % aller Grade)	Häufigste Nebenwirkungen (>20 % Grad 3/4)
Palbociclib-Monotherapie (NCT01037790)	Fortgeschrittener Brustkrebs (n = 37)	<ul style="list-style-type: none"> • Leukopenie (100 %) • Thrombozytopenie (76 %) • Neutropenie (92 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphopenie (65 %) • Anämie (70 %) • Neutropenie (54 %) • Leukopenie (51 %) • Lymphopenie (30 %)
Ribociclib-Monotherapie (NCT01237236)	Fortgeschrittene solide Tumoren/Lymphome (n = 132)	TEAE <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenie (46 %) • Fatigue (45 %) • Leukopenie (43 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit (42 %) • Thrombozytopenie (30 %) • Neutropenie (27 %)
Abemaciclib-Monotherapie, MONARCH-1 (NCT02102490)	HR+, HER2-, fortgeschrittener Brustkrebs (n = 132)	TEAE <ul style="list-style-type: none"> • Leukopenie (91 %) • Durchfall (90 %) • Anämie (69 %) • Müdigkeit (65 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit (64 %) • Appetitminderung (46 %) • Thrombozytopenie (41 %) • Bauchschmerzen (39 %) • Erbrechen (35 %) • Neutropenie (88 %) • Leukopenie (28 %) • Neutropenie (27 %) • Durchfall (20 %)

ANC (absolute neutrophil count): absolute neutrophilsche Zahl, LLN (lower limit of normal): untere Normgrenze, TEAE (treatment emergent adverse events): behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse

Patientenaufklärungsmaterialien zur Unterstützung bei der Behandlung von Nebenwirkungen und zur Verbesserung der Therapietreue¹⁵

Traditionelle Medienformate wie: • Broschüren • Informationsblätter
Digitale Tools wie:

- Benutzerfreundliche mobile Gesundheitsanwendungen
- Informative Videos (Animationen mit Text)
- Webbasierte medizinische Bildungsplattform
 - National Cancer Institute <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects>
 - American Cancer Society <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/side-effects.html>

Wichtige Botschaften

- ✓ CDK4/6-Inhibitoren, einschließlich Palbociclib, Abemaciclib, Ribociclib und Dalcipiclib, sind klinisch wirksam und für Patientinnen mit MBC von Nutzen
- ✓ Obwohl CDK4/6-Inhibitoren gut verträglich sind, ist es wichtig, Nebenwirkungen durch regelmäßige klinische Untersuchungen zu überwachen und zu behandeln
- ✓ Ein gemeinsames Versorgungsmodell unter Einbeziehung eines multidisziplinären Teams aus onkologisch tätigen Fachärzten, Pflegekräften und Apothekern kann eine rechtzeitige Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren sicherstellen und gleichzeitig die Überwachung von Nebenwirkungen gewährleisten
- ✓ Die Entwicklung animierter Patientenplattformen zur Aufklärung von Patientinnen und ihren Betreuungspersonen kann dazu beitragen, die Behandlungsergebnisse und die Zufriedenheit zu verbessern

Quellen:

- 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). Dalcipiclib 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 dalcipiclib, 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*, 17, 727–735.
- Slamon, D., Lipatov, O., Nowecki, Z., McAndrew, N., Kukiela-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. (2023, December). CDK4/6 inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer: focus on toxicity and safety. In *Seminars in Oncology* (Vol. 50, No. 6, pp. 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. *JMIR Cancer*, 7(2), e23637.

