

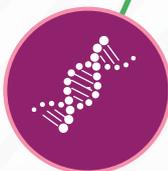
Panoramica completa degli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti 4 e 6 (CDK4/6)

Meccanismo d'azione degli inibitori di CDK4/6, loro posizione nell'algoritmo di trattamento del carcinoma e gestione degli effetti collaterali correlati al trattamento

Le CDK4/6 fanno parte di una famiglia di chinasi serina/treonina che svolgono un ruolo chiave nella regolazione del ciclo cellulare



Nelle cellule tumorali si assiste a una disregolazione del ciclo cellulare



Inibitori di CDK4/6^{1,2,3}



L'uso di inibitori di CDK4/6 arresta il ciclo cellulare e limita la proliferazione delle cellule tumorali

Al momento sono disponibili quattro inibitori di CDK4/6 per il trattamento del carcinoma mammario in stadio avanzato

- Palbociclib
- Abemaciclib
- Ribociclib
- Dalpiciclib (Cina)

Meccanismo di azione degli inibitori di CDK4/6^{1,2}



I segnali mitogenici portano alla sintesi della ciclina D nelle cellule



Il legame della ciclina D a CDK4/6 attiva l'attività enzimatica di entrambi gli enzimi



Il CDK4/6 attivato fosforila la proteina del retinoblastoma (Rb), che a sua volta rilascia un fattore di trascrizione chiamato E2F



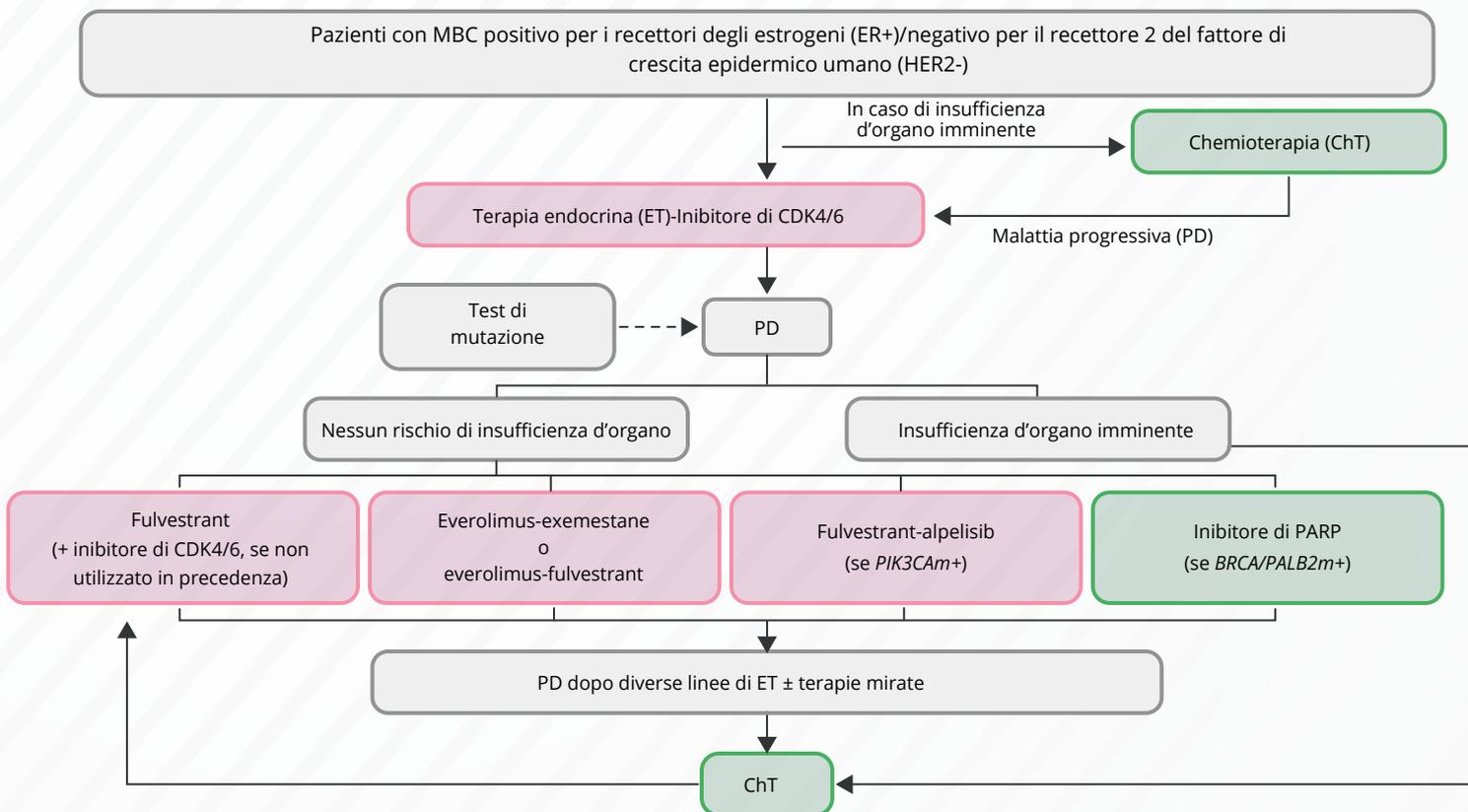
L'E2F è responsabile della trascrizione dei geni necessari per la sintesi del DNA e della progressione del ciclo cellulare che entra nella fase S

Farmacocinetica e farmacodinamica degli inibitori di CDK4/6^{4,5}

	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib	Dalpiciclib
Emivita	29 (+/-5) ore	32 ore	18,3 ore	44,9 ore
Arresto del ciclo cellulare	Fase G1	Fase G1	Fase G1, G2	Fase G1
Sito primario del metabolismo	Epatico	Epatico	Epatico	Epatico
Bersagli	CDK4 e CDK6	CDK4 e CDK6	CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK9, CDK14, CDKs16-18	CDK4 e CDK6
Dosaggio	125 mg una volta al giorno per 21 giorni, seguito da 7 giorni di interruzione	600 mg una volta al giorno per 21 giorni	150 mg due volte al giorno in modo continuativo	150 mg una volta al giorno per 21 giorni, seguito da 7 giorni di interruzione

(adattato da George *et al.*)

Inibitori di CDK4/6 per il trattamento del carcinoma mammario metastatico (MBC) in stadio avanzato⁶



BRCA: gene di suscettibilità al carcinoma mammario; PALB2: partner e localizzatore di BRCA;

PIK3CA: subunità catalitica alfa della fosfatidilinositolo-4,5-bisfosfato 3-chinasi; PARP: poli (ADP-ribosio) polimerasi

(adattato da Gennari et al.)

Principali sperimentazioni cliniche sugli inibitori di CDK4/6 nel carcinoma mammario allo stadio iniziale (EBC)⁷

	Sperimentazione PALLAS	Sperimentazione NATALEE ^{7,8}	Sperimentazione PENELOPE-B	Sperimentazione monarchE
Sperimentazione clinica	Fase III	Fase III	Fase III	Fase III
Partecipanti allo studio	Pazienti con EBC in stadio II-III (N = 5.761)	Pazienti con EBC in stadio II-III (N = 4.000 stimati)	Pazienti con HR+, HER2- EBC (N = 1.250)	Pazienti con recettore ormonale positivo (HR+), HER2- ad alto rischio ed EBC (N = 5.637)
Trattamento	Palbociclib 125 mg al giorno	Inibitore dell'aromatasi non steroideo (NSAI) + ribociclib 400 mg al giorno	Palbociclib 125 mg al giorno	Abemaciclib 150 mg due volte al giorno
Endpoint primario (iDFS)	<ul style="list-style-type: none"> Gruppo CDK4/6: 84,2% Controllo: 84,5% Rapporto di rischio (HR): 0,96; intervallo di confidenza (IC) al 95%: 0,81-1,14; $p = 0,65$ 	<ul style="list-style-type: none"> Ribociclib + NSAI: 90,4% Solo NSAI: 87,1% HR: 0,75; IC al 95%: 0,62-0,91; $p = 0,003$ 	<ul style="list-style-type: none"> Gruppo CDK4/6: 81,2% Controllo: 77,7% HR: 0,93; IC al 95%: 0,74-1,17; $p = 0,525$ 	<ul style="list-style-type: none"> Gruppo CDK4/6: 92,3% Controllo: 89,3% HR: 0,713; IC al 95%: 0,583-0,871; $p = 0,0009$

Principali sperimentazioni cliniche per valutare gli inibitori di CDK4/6 nel MBC^{3,9}

	PALOMA-2 (NCT01740427)	MONALEESA-2 (NCT01958021)	MONARCH-3 (NCT02246621)	NCT03481998
Sperimentazione clinica	Fase III	Fase III	Fase III	Fase Ib
Partecipanti allo studio	Donne in postmenopausa con carcinoma mammario HR+, HER2- (N = 666)	Donne in postmenopausa con carcinoma mammario HR+, HER2- (N = 668)	Donne in postmenopausa con carcinoma mammario HR+, HER2- (N = 493)	Donne con carcinoma mammario HR+, HER2- (N = 104)
Trattamento	Letrozolo + palbociclib rispetto a placebo	Letrozolo + ribociclib rispetto a placebo	Abemaciclib + NSAI rispetto a placebo	Dalpiciclib (125 o 150 mg) + letrozolo/anastrozolo e dalpiciclib (125, 150 o 175 mg) + fulvestrant
Endpoint primario (PFS mediana)	24,8 rispetto a 14,5 mesi HR: 0,58, IC al 95%: 0,46-0,72	25,3 rispetto a 16,0 mesi HR: 0,568, IC al 95%: 0,457-0,704	28,18 rispetto a 14,76 mesi HR: 0,540, IC al 95%: 0,418-0,698	38,7 vs. 24,1 vs. 12,0 vs. 16,7 vs. 12,9 mesi

iDFS: sopravvivenza libera da malattia invasiva; PFS: sopravvivenza libera da progressione

Visitare <https://breastcancer.knowledgehub.wiley.com/>
per risorse aggiuntive

Approvazione normativa degli inibitori di CDK4/6

Approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti¹⁰

- Febbraio 2015: palbociclib ha ricevuto l'approvazione della FDA
- Marzo 2017: ribociclib ha ricevuto l'approvazione della FDA
- Settembre 2017: abemaciclib ha ricevuto l'approvazione accelerata



Approvazione dell'Agencia europea per i medicinali (EMA, European Medicines Agency)¹¹

- Novembre 2016: palbociclib ha ricevuto l'approvazione dell'EMA
- Settembre 2018: abemaciclib ha ricevuto l'approvazione dell'EMA
- Agosto 2017: ribociclib ha ricevuto l'approvazione iniziale dell'EMA

Importanza dell'aderenza al trattamento nei setting clinici

Mancanza di aderenza a un regime farmacologico prescritto

Scarsi risultati di salute

Riduzione della dose e tasso di interruzione del trattamento degli inibitori di CDK4/6⁷

	Sperimentazione e PALLAS	Sperimentazione e PENELOPE-B	Sperimentazione e monarchE
Inibitore di CDK4/6	Palbociclib 125 mg al giorno	Palbociclib 125 mg al giorno	Abemaciclib 150 mg due volte al giorno
Riduzione della dose (%)	55,2%	47,6%	42,7%
Tasso di interruzione (%)	44,9%	20,0%	27,7%

Una maggiore aderenza al trattamento può tradursi direttamente in tempi di sopravvivenza più lunghi

Fattori che influenzano l'aderenza al trattamento¹²

Fattori intrapersonali



Mancanza di informazioni sull'efficacia



Effetti collaterali



Costo



Difficoltà a stabilire una routine

Strategie per migliorare l'aderenza¹²



Comunicazione efficace con il team di assistenza



Supporto da parte di familiari e amici



Esperienza di altre pazienti con MBC

Gli sforzi coordinati che coinvolgono operatori sanitari, pazienti con MBC e specialisti sono fondamentali per migliorare l'aderenza al trattamento

Gestione degli effetti collaterali^{13,14}

• Gli inibitori di CDK4/6 sono generalmente ben tollerati e sicuri, con un basso tasso di effetti avversi gravi

• Tuttavia, hanno diversi profili di tossicità, che richiedono la loro attenta considerazione durante il processo decisionale clinico

Gli effetti collaterali comuni includono:



- Affaticamento
- Vomito
- Nausea
- Diarrea

Tossicità ematologiche correlate al trattamento



- Neutropenia
- Leucopenia

Gli effetti collaterali specifici del trattamento includono:



- Cardiotoxicità
- Insufficienza respiratoria
- Disfunzione renale
- Epatossicità
- Eventi tromboembolici

Gestione degli effetti collaterali correlati al trattamento¹³

- Gli eventi avversi ematologici possono essere gestiti con terapia di supporto standard
- Le riduzioni o le interruzioni della dose sono efficaci per risolvere gli effetti collaterali correlati al trattamento

Inibitore di CDK4/6 ¹³	Grado 1 o 2 (ANC 1.000/mm ³ -<LLN)	Grado 3 (ANC 500-<1.000/mm ³)	Grado 3 (ANC 500-<1,000/mm ³) neutropenia febbrile*	Grado 4 (ANC <500/mm ³)
Palbociclib	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere palbociclib il giorno 1 del ciclo • Dopo il recupero al grado ≤2, iniziare il ciclo successivo alla stessa dose • Considerare una riduzione della dose in caso di recupero prolungato (>1 settimana) o neutropenia di grado 3 ricorrente 	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere palbociclib fino al recupero al grado ≤2 • Riprendere alla dose immediatamente inferiore 	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere palbociclib fino al recupero al grado ≤2 • Riprendere alla dose immediatamente inferiore

Visitare <https://breastcancer.knowledgehub.wiley.com/> per risorse aggiuntive

Inibitore di CDK4/6 ¹³	Grado 1 o 2 (ANC 1.000/mm ³ -<LLN)	Grado 3 (ANC 500-<1.000/mm ³)	Grado 3 (ANC 500 -<1, 000/mm ³) neutropenia febbrile*	Grado 4 (ANC <500/mm ³)
Ribociclib	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose	<ul style="list-style-type: none"> • Interruzione della dose fino al recupero al grado ≤2 • Riprendere ribociclib allo stesso livello di dosaggio • In caso di tossicità ricorrente (grado 3), interruzione della dose fino al recupero, seguita dalla ripresa di ribociclib al livello di dosaggio immediatamente inferiore 	<ul style="list-style-type: none"> • Interruzione della dose fino al recupero della neutropenia al grado ≤2 • Riprendere ribociclib al livello di dosaggio immediatamente inferiore 	<ul style="list-style-type: none"> • Interruzione della dose fino al recupero al grado ≤2 • Riprendere ribociclib al livello di dosaggio immediatamente inferiore
Abemaciclib	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere abemaciclib fino al recupero al grado ≤2 • Riprendere abemaciclib allo stesso livello di dosaggio 	Nessuna raccomandazione diversa nelle informazioni prescrittive	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere palbociclib fino al recupero al grado ≤2 • Riprendere abemaciclib al livello di dosaggio immediatamente inferiore

Effetti collaterali comuni con il trattamento a base di inibitori di CDK4/6¹³

Trattamento	Pazienti	Effetti collaterali più comuni (>30% di qualsiasi grado)	Effetti collaterali più comuni (>20% di grado 3/4)
Palbociclib in monoterapia (NCT01037790)	Carcinoma mammario in stadio avanzato (n = 37)	<ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia (100%) • Trombocitopenia (76%) • Neutropenia (92%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfopenia (65%) • Anemia (70%) • Neutropenia (54%) • Leucopenia (51%) • Linfopenia (30%)
Ribociclib in monoterapia (NCT01237236)	Tumori solidi/linfomi in stadio avanzato (n = 132)	TEAE <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia (46%) • Affaticamento (45%) • Leucopenia (43%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nausea (42%) • Trombocitopenia (30%) • Neutropenia (27%)
Abemaciclib in monoterapia, MONARCH-1 (NCT02102490)	Carcinoma mammario HR+, HER2-, in stadio avanzato (n = 132)	TEAE <ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia (91%) • Diarrea (90%) • Anemia (69%) • Affaticamento (65%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nausea (64%) • Calo dell'appetito (46%) • Trombocitopenia (41%) • Dolore addominale (39%) • Vomito (35%) • Neutropenia (88%) • Leucopenia (28%) • Neutropenia (27%) • Diarrea (20%)

ANC: conta assoluta dei neutrofilii; LLN: limite inferiore di normalità; TEAE: eventi avversi emergenti dal trattamento

Strumenti educativi per le pazienti per aiutare la gestione degli effetti collaterali e migliorare l'aderenza¹⁵

Strumenti multimediali tradizionali come: •Volantini •Opuscoli
Strumenti digitali come:

- Applicazioni sanitarie per dispositivi mobili facili da usare
- Video informativi (animazioni con testo)
- Piattaforma di formazione medica basata sul web
 - 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>

Messaggi chiave

- ✓ Gli inibitori di CDK4/6, tra cui palbociclib, abemaciclib, ribociclib e dalcipiclib, sono clinicamente efficaci e vantaggiosi per le pazienti con MBC
- ✓ Nonostante gli inibitori di CDK4/6 siano ben tollerati, è importante monitorare e gestire gli effetti collaterali con regolari valutazioni cliniche
- ✓ Un modello di cura condivisa che coinvolge un team multidisciplinare di oncologi, infermieri e farmacisti può garantire un trattamento tempestivo utilizzando inibitori di CDK4/6 durante il monitoraggio degli effetti avversi
- ✓ Lo sviluppo di piattaforme animate per educare i pazienti e i loro caregiver può contribuire a migliorare gli esiti e la soddisfazione del trattamento

Riferimenti:

- 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*, 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., Dominguez-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., Dessì, 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., Schmitman, G., Wang, T., Gotlieb, R., How, J., & Gotlieb, W. H. (2021). Development of a digital patient education tool for patients with cancer during the COVID-19 pandemic. *JMIR Cancer*, 7(2), e23637.

