

Descripción general completa de los inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina 4 y 6 (CDK4/6)

Mecanismo de actuación de los inhibidores de CDK4/6, su posición en el algoritmo de tratamiento del cáncer y el tratamiento de los efectos secundarios relacionados con el tratamiento

Las CDK4/6 forman parte de una familia de serina/treonina cinasas que desempeñan un papel clave en la regulación del ciclo celular

En las células cancerosas, el mecanismo del ciclo celular está mal regulado

Inhibidores de CDK4/6^{1,2,3}

El uso de inhibidores de CDK4/6 detiene el ciclo celular y limita la proliferación de células cancerosas

Actualmente hay cuatro inhibidores de CDK4/6 disponibles para el tratamiento del cáncer de mama avanzado

- Palbociclib
- Ribociclib
- Abemaciclib
- Dalpiciclib (China)

Mecanismo de actuación de los inhibidores de CDK4/6^{1,2}



Las señales mitógenas conducen a la síntesis de ciclina D en las células



La unión de la ciclina D a CDK4/6 activa la actividad enzimática de ambas enzimas



La CDK4/6 activada fosforila la proteína del retinoblastoma (Rb), que, a su vez, libera un factor de transcripción llamado E2F



El E2F es responsable de la transcripción de los genes necesarios para la síntesis del ADN y la progresión del ciclo celular que entra en la fase S

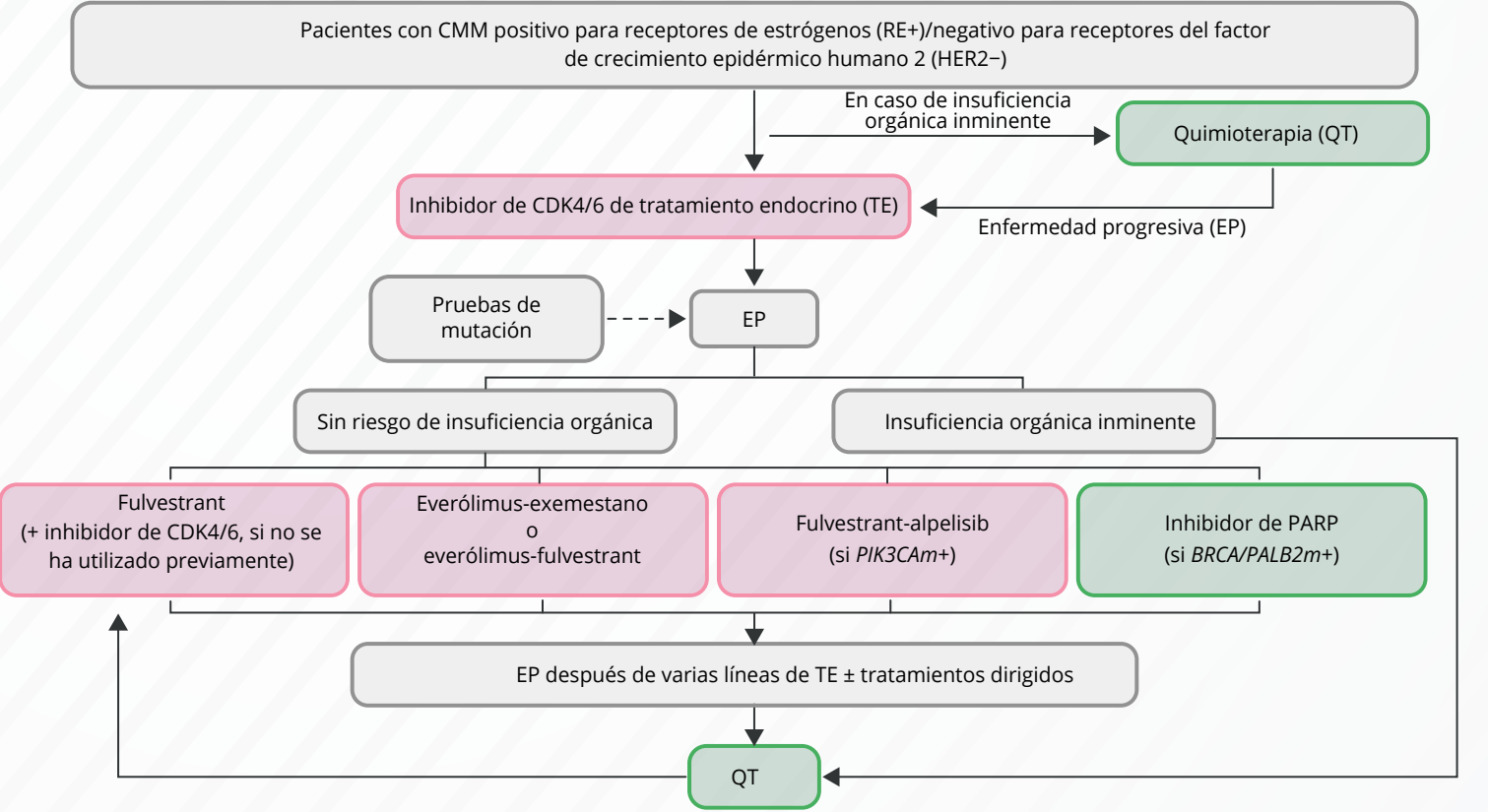
Farmacocinética y farmacodinámica de los inhibidores de CDK4/6^{4,5}

	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib	Dalpiciclib
Semivida	29 (±5) horas	32 horas	18,3 horas	44,9 horas
Detención del ciclo celular	Fase G1	Fase G1	Fases G1 y G2	Fase G1
Sitio primario del metabolismo	Hepático	Hepático	Hepático	Hepático
Objetivos	CDK4 y CDK6	CDK4 y CDK6	CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK9, CDK14, CDK16-18	CDK4 y CDK6
Posología	125 mg una vez al día durante 21 días, seguidos de 7 días de descanso	600 mg una vez al día durante 21 días	150 mg dos veces al día de forma continuada	150 mg una vez al día durante 21 días seguidos de 7 días de descanso

(adaptado de George *et al.*)

Visite <https://breastcancer.knowledgehub.wiley.com/> para obtener recursos adicionales.

Inhibidores de CDK4/6 para el tratamiento del cáncer de mama avanzado y metastásico (CMM)⁶



(adaptado de Gennari *et al.*) PIK3CA: phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, subunidad catalítica α de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-kinasa; PARP: poly (ADP-ribose) polymerase, poli (ADP-ribosa) polimerasa

BRCA: BRest Cancer susceptibility gene, gen de susceptibilidad al cáncer de mama; PALB2: partner and localiser of BRCA2, pareja y localizador de BRCA2;

Ensayos clínicos clave sobre los inhibidores de CDK4/6 en el cáncer de mama temprano (CMT)⁷

	Ensayo PALLAS	Ensayo NATALEE ^{7,8}	Ensayo PENELOPE-B	Ensayo monarchE
Ensayo clínico	Fase III	Fase III	Fase III	Fase III
Participantes del estudio	Pacientes con CMT en estadio II-III (N = 5761)	Pacientes con CMT en estadio II-III (N = 4000 estimados)	Pacientes con CMT HR+, HER2- (N = 1250)	Pacientes positivos para receptores hormonales (HR+), alto riesgo de HER2 y CMT (N = 5637)
Tratamiento	Palbociclib 125 mg al día	Inhibidor de la aromatasa no esteroideo (NSAI) + ribociclib 400 mg al día	Palbociclib 125 mg al día	Abemaciclib 150 mg dos veces al día
Criterio principal de valoración (SLEI)	• Grupo de CDK4/6: 84,2 % • Control: 84,5 % • Cociente de riesgos instantáneos (CRI): 0,96; intervalo de confianza (IC) del 95 %: 0,81-1,14; p = 0,65	• Ribociclib + NSAI: 90,4 % • Solo NSAI: 87,1 % • CRI: 0,75; IC del 95 %: 0,62-0,91; p = 0,003	• Grupo de CDK4/6: 81,2 % • Control: 77,7 % • CRI: 0,93; IC del 95 %: 0,74-1,17; p = 0,525	• Grupo de CDK4/6: 92,3 % • Control: 89,3 % • CRI: 0,713; IC del 95 %: 0,583-0,871; p = 0,0009

Ensayos clínicos clave para evaluar los inhibidores de CDK4/6 en el CMM^{3,9}

	PALOMA-2 (NCT01740427)	MONALEESA-2 (NCT01958021)	MONARCH-3 (NCT02246621)	NCT03481998
Ensayo clínico	Fase III	Fase III	Fase III	Fase Ib
Participantes del estudio	Mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama HR+ y HER2- (N = 666)	Mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama HR+, HER2- (N = 668)	Mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama HR+, HER2- (N = 493)	Mujeres con cáncer de mama HR+, HER2- (N = 104)
Tratamiento	Letrozol + palbociclib frente a placebo	Letrozol + ribociclib frente a placebo	Abemaciclib + NSAI frente a placebo	Dalpiciclib (125 o 150 mg) + letrozol/anastrozol y dalpiciclib (125, 150 o 175 mg) + fulvestrant
Criterio de valoración principal (mediana de la SSP)	24,8 frente a 14,5 meses CRI: 0,58, IC del 95 %: 0,46-0,72	25,3 frente a 16,0 meses CRI: 0,568, IC del 95 %: 0,457-0,704	28,18 frente a 14,76 meses CRI: 0,540, IC del 95 %: 0,418-0,698	38,7 frente a 24,1 frente a 12,0 frente a 16,7 meses frente a 12,9 meses

SLEI: supervivencia libre de enfermedad invasiva; SSP: supervivencia sin progresión

Visite <https://breastcancer.knowledgehub.wiley.com/> para obtener recursos adicionales.

Aprobación reglamentaria de los inhibidores de CDK4/6

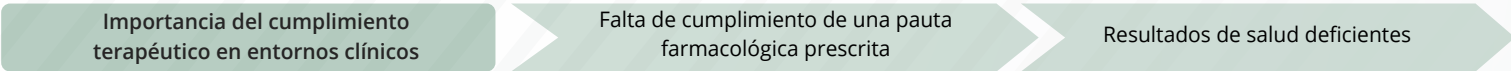
Aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA)¹⁰

- Febrero de 2015: El palbociclib recibió la aprobación de la FDA
- Septiembre de 2017: El abemaciclib recibió la aprobación acelerada
- Marzo de 2017: El ribociclib recibió la aprobación de la FDA



Aprobación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)¹¹

- Noviembre de 2016: El palbociclib recibió la aprobación de la EMA
- Agosto de 2017: El ribociclib recibió la aprobación inicial de la EMA
- Septiembre de 2018: El abemaciclib recibió la aprobación de la EMA



Reducción de la dosis y tasa de interrupción del tratamiento con inhibidores de CDK4/6⁷

	Ensayo PALLAS	Ensayo PENELOPE-B	Ensayo monarchE
Inhibidor de CDK4/6	Palbociclib 125 mg al día	Palbociclib 125 mg al día	Abemaciclib 150 mg dos veces al día
Reducción de la dosis (%)	55,2 %	47,6 %	42,7 %
Tasa de interrupción (%)	44,9 %	20,0 %	27,7 %

El aumento del cumplimiento terapéutico puede traducirse directamente en tiempos de supervivencia más largos

Factores que afectan al cumplimiento terapéutico¹²

Factores intrapersonales



Falta de información sobre la eficacia



Efectos secundarios



Coste



Dificultad para establecer una rutina

Estrategias para mejorar el cumplimiento¹²



Comunicación eficaz con el equipo de atención



Apoyo de familiares y amigos



Experiencia de otros pacientes con CMM

Los esfuerzos coordinados en los que participan profesionales sanitarios, pacientes con CMM y especialistas son clave para mejorar el cumplimiento terapéutico

Tratamiento de los efectos secundarios^{13,14}

- Los inhibidores de CDK4/6 son generalmente bien tolerados y seguros, con una baja tasa de efectos adversos graves
- Sin embargo, tienen diversos perfiles de toxicidad, lo que requiere su cuidadosa consideración durante la toma de decisiones clínicas

Los efectos secundarios frecuentes incluyen:



- Fatiga
- Vómitos
- Náuseas
- Diarrea

Toxicidades hematológicas relacionadas con el tratamiento



- Neutropenia
- Leucopenia

Los efectos secundarios específicos del tratamiento incluyen:



- Cardiotoxicidad
- Insuficiencia respiratoria
- Disfunción renal
- Hepatotoxicidad
- Acontecimientos tromboembólicos

Abordaje de los efectos secundarios relacionados con el tratamiento¹³

- Los acontecimientos adversos hematológicos pueden tratarse con el tratamiento sintomático de referencia
- Las reducciones o interrupciones de la dosis son eficaces para resolver los efectos secundarios relacionados con el tratamiento

Inhibidor de CDK4/6 ¹³	Grado 1 o 2 (CAN 1000/mm ³ -<LIN)	Grado 3 (CAN 500-<1000/mm ³)	Neutropenia febril de grado 3 (CAN 500-<1000/mm ³)*	Grado 4 (CAN <500/mm ³)
Palbociclib	No es necesario ajustar la dosis	• Suspensión de palbociclib el día 1 del ciclo • Después de la recuperación a grado ≤2, comience el siguiente ciclo con la misma dosis • Considere la posibilidad de reducir la dosis en casos de recuperación prolongada (>1 semana) o neutropenia recurrente de grado 3	• Suspensión de palbociclib hasta la recuperación a grado ≤2 • Reanudación a la siguiente dosis inferior	• Suspensión de palbociclib hasta la recuperación a grado ≤2 • Reanudación a la siguiente dosis inferior

Inhibidor de CDK4/6 ¹³	Grado 1 o 2 (CAN 1000/mm ³ -<LIN)	Grado 3 (CAN 500-<1000/mm ³)	Neutropenia febril de grado 3 (CAN 500-<1000/mm ³)*	Grado 4 (CAN <500/mm ³)
Ribociclib	No es necesario ajustar la dosis	• Interrupción de la dosis hasta la recuperación a grado ≤2 • Reanudación de ribociclib al mismo nivel de dosis • En casos de toxicidad recurrente (grado 3), interrupción de la dosis hasta la recuperación, seguida de reanudación de ribociclib en el siguiente nivel de dosis inferior	• Interrupción de la dosis hasta la recuperación de la neutropenia a grado ≤2 • Reanudación de ribociclib en el siguiente nivel de dosis inferior	• Interrupción de la dosis hasta la recuperación a grado ≤2 • Reanudación de ribociclib en el siguiente nivel de dosis inferior
Abemaciclib	No es necesario ajustar la dosis	• Suspensión de abemaciclib hasta la recuperación a grado ≤2 • Reanudación de abemaciclib al mismo nivel de dosis	No hay recomendaciones distintas en la información de prescripción	• Suspensión de abemaciclib hasta la recuperación a grado ≤2 • Reanudación de abemaciclib en el siguiente nivel de dosis inferior

Efectos secundarios frecuentes con el tratamiento basado en inhibidores de CDK4/6¹³

Tratamiento	Pacientes	Efectos secundarios más frecuentes (>30 % en cualquier grado)		Efectos secundarios más frecuentes (>20 % en grado 3/4)
Palbociclib en monoterapia (NCT01037790)	Cáncer de mama avanzado (n = 37)	• Leucopenia (100 %) • Trombocitopenia (76 %) • Neutropenia (92 %)	• Linfopenia (65 %) • Anemia (70 %)	• Neutropenia (54 %) • Leucopenia (51 %) • Linfopenia (30 %)
Ribociclib en monoterapia (NCT01237236)	Tumores sólidos/ linfomas avanzados (n = 132)	AAST • Neutropenia (46 %) • Fatiga (45 %) • Leucopenia (43 %)	• Náuseas (42 %) • Trombocitopenia (30 %)	• Neutropenia (27 %)
Abemaciclib en monoterapia, MONARCH-1 (NCT02102490)	Cáncer de mama avanzado HR+, HER2- (n = 132)	AAST • Leucopenia (91 %) • Náuseas (64 %) • Vómitos (35 %) • Diarrea (90 %) • Disminución del apetito (46 %) • Neutropenia (88 %) • Anemia (69 %) • Trombocitopenia (41 %) • Fatiga (65 %) • Dolor abdominal (39 %)		• Leucopenia (28 %) • Neutropenia (27 %) • Diarrea (20 %)

CAN: cifra absoluta de neutrófilos; LIN: límite inferior de la normalidad; AAST: acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento

Herramientas formativas para el paciente para ayudar en el tratamiento de los efectos secundarios y mejorar el cumplimiento¹⁵

Herramientas de medios tradicionales como:

Folletos

Hojas informativas

Herramientas digitales como:

•Aplicaciones de salud móviles fáciles de usar

•Vídeos informativos (animaciones con texto)

•Plataforma de formación médica basada en la web

◦ Instituto Nacional del Cáncer estadounidense
<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects>

◦ Sociedad Estadounidense del Cáncer

<https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/side-effects.html>

Mensajes clave

✓ Los inhibidores de CDK4/6, incluidos el palbociclib, el abemaciclib, el ribociclib y el dalcipiclib, son clínicamente eficaces y beneficiosos para los pacientes con CMM

✓ Aunque los inhibidores de CDK4/6 se toleran bien, es importante supervisar y tratar los efectos secundarios con evaluaciones clínicas periódicas

✓ Un modelo de atención compartida en el que participen un equipo multidisciplinar de oncólogos médicos, enfermeros practicantes y farmacéuticos puede garantizar un tratamiento oportuno utilizando inhibidores de CDK4/6 al tiempo que se supervisan los efectos adversos

✓ El desarrollo de plataformas animadas para formar a los pacientes y a sus cuidadores puede ayudar a mejorar los resultados y la satisfacción del tratamiento

Referencias bibliográficas:

1. Adon, T., Shanmugarajan, D., & Kumar, H. Y. (2021). CDK4/6 inhibitors: a brief overview and prospective research directions. *RSC Advances*, 11(47), 29227–29246.

2. 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.

3. Zhang, Q., Zhang, P., Yan, M., Yan, X., Wang, X., Gu, Y., ... & Xu, B. (2024). Dalcipiclib in combination with letrozol/anastrozole or fulvestrant in CRI-positive and HER2-negative advanced breast cancer: results from a phase Ib study. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 16, 17588359241273026.

4. George, M. A., Qureshi, S., Omene, C., Toppmeyer, D. L. y Ganesan, S. (2021). Clinical and pharmacologic differences of CDK4/6 inhibitors in breast cancer. *Frontiers in Oncology*, 11, 693104.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. Slamon, D., Lipatov, O., Nowecki, Z., McAndrew, N., Kukiella-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.

9. 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.

10. Cejuela, M., Gil-Torrao, 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.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. Wekking, D., Lambertini, M., Dessi, M., Denaro, N., Bardanzellu, F., Garrone, O., ... & Solinas, C. (diciembre de 2023). CDK4/6 inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer: focus on toxicity and safety. En *Seminars in Oncology* (Vol. 50, No. 6, pp. 131–139). WB Saunders.

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