



Les inhibiteurs du CDK 4/6 : Un guide pratique au quotidien

Sarah-Claude Rouillard-Desaulniers (IPSSA; M.Sc. Inf., DESS)
Marie-Julie Roy (B.Pharm, M.Sc.)





Divulgations

Sarah-Claude Rouillard-Desaulniers :

- Aucun conflit d'intérêts

Marie-Julie Roy :

- Relations avec des commanditaires :
 - Bourse de recherche clinique de la Fondation du CHU de Québec



Objectifs

1. Comprendre la place des inhibiteurs du CDK 4/6 en adjuvant et métastatique
2. Comparer et distinguer les trois inhibiteurs du CDK 4/6 utilisés en clinique
3. Connaitre les effets secondaires pertinents pour la pratique clinique des médecins de famille et autres professionnels de la santé
4. Discuter du risque d'allongement du QT avec le ribociclib





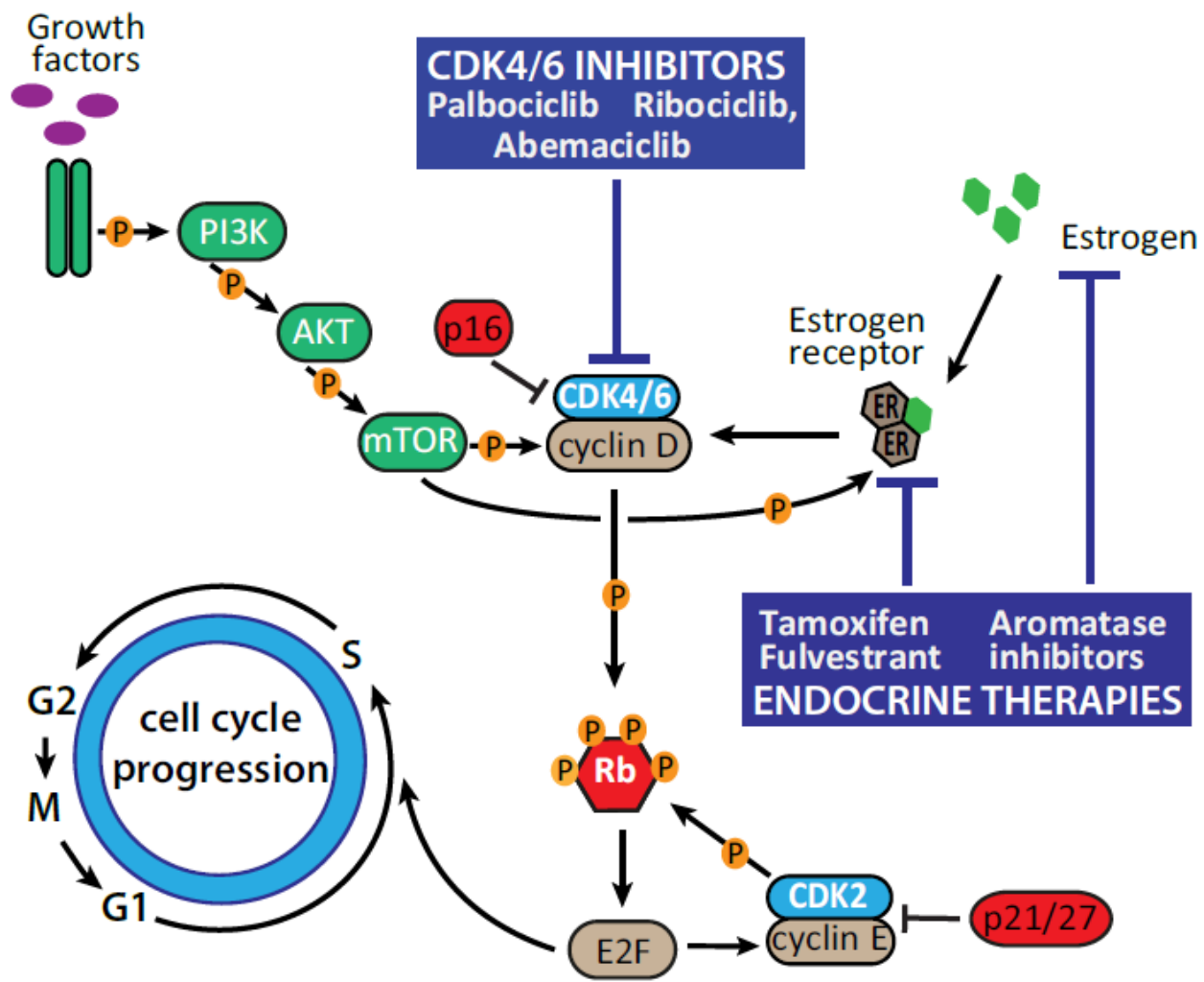
Abréviations

- RH : récepteurs hormonaux
- HER2 : abréviation permettant de décrire si la surexpression du récepteur HER2 à la surface de la cellule est présente ou non
- IA : inhibiteur de l'aromatase (létrozole, anastrozole, exemestane)
- iCDK4/6 : inhibiteurs du CDK4/6





Mécanisme d'action





Endocr Relat Cancer. 2019;26(1):R15-r30.





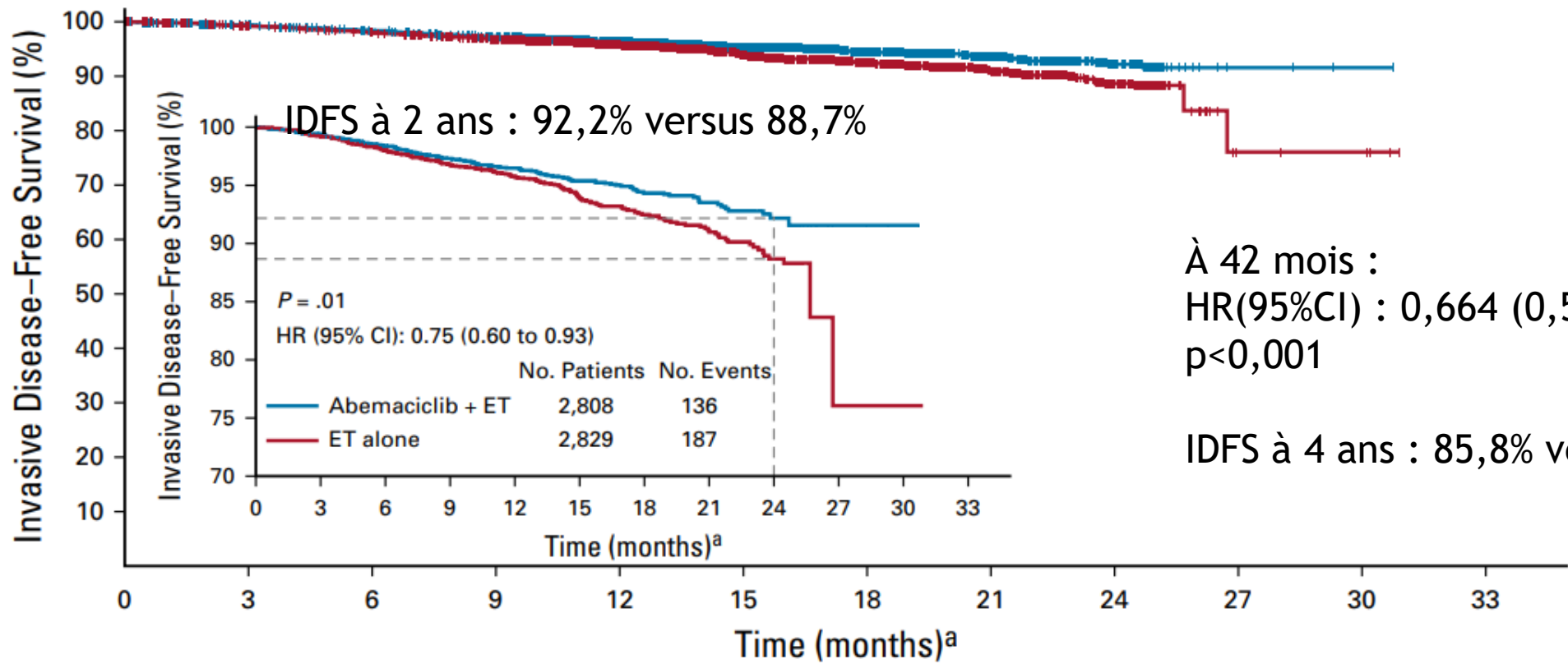
Les inhibiteurs du CDK 4/6 : adjuvant

	Abémaciclib (Verzenio™)	Palbociclib (Ibrance™)	Ribociclib (Kisqali™)
Indications	Atteinte ganglionnaire + risque élevé de récurrence		 *Présence de nitrosamines
Études	MonarchE	Pallas : étude négative	Natalee
Posologie	150 mg per os bid en continu pour 2 ans	N/A	400 mg per os die 21 jours/28 pour 3 ans
Coût	5 514,40 \$/cycle de 28 jours (132 350 \$/2 ans)		



MONARCHE : abémaciclib + endocrinothérapie (adjuvant)

A



No. at risk:

—	2,808	2,676	2,613	2,543	1,996	1,371	918	566	245	3	1	0
—	2,829	2,699	2,649	2,562	2,013	1,405	932	586	262	7	6	0





NATALEE : ribociclib + IA (adjuvant)

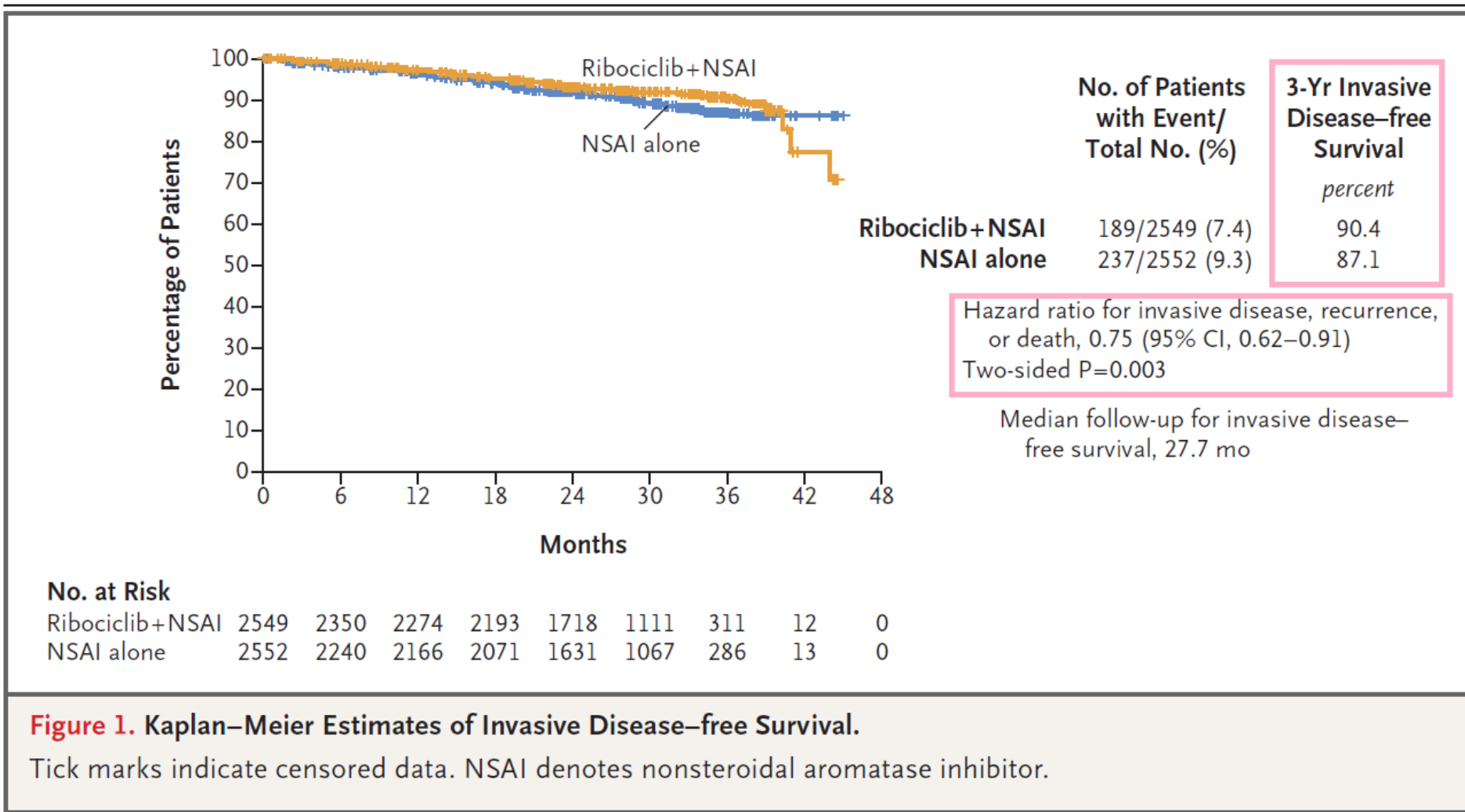


Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of Invasive Disease-free Survival.

Tick marks indicate censored data. NSAI denotes nonsteroidal aromatase inhibitor.



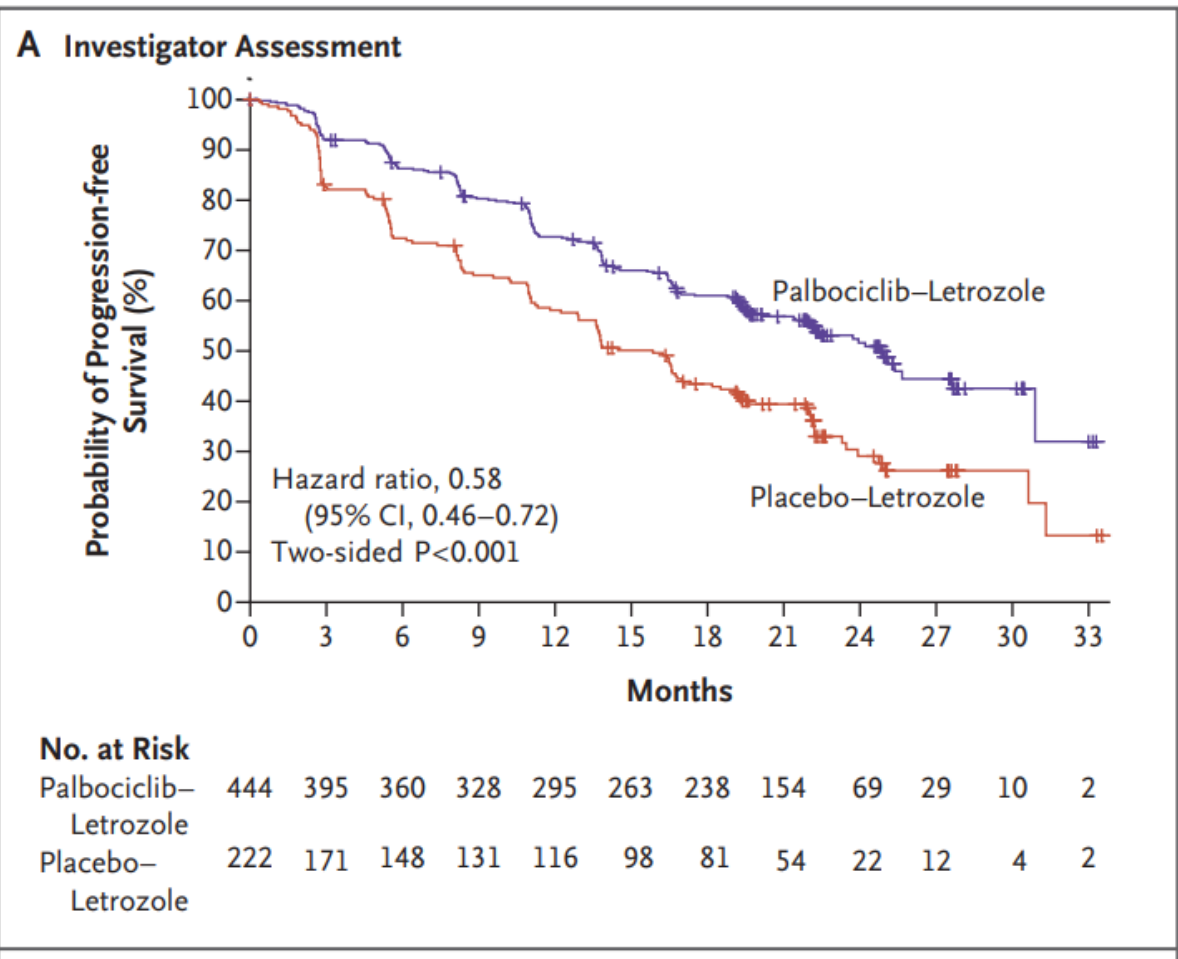


Les inhibiteurs du CDK 4/6 : métastatique

	Abémaciclib (Verzenio™)	Palbociclib (Ibrance™)	Ribociclib (Kisqali™)
Indications	Monothérapie, en combinaison avec IA ou fulvestrant	En association avec IA ou fulvestrant	En association avec IA ou fulvestrant
Études	MONARCH-1, 2, 3	PALOMA-2 et 3	MONALEESA-2, 3 et 7
Posologie	150 mg per os bid en continu	125 mg per os die 21 jours/28	600 mg per os die 21 jours/28
Coût	5 514,40 \$/cycle de 28 jours	5 332,16 \$/cycle de 28 jours	5 332,95 \$/cycle de 28 jours à dose maximale



PALOMA-2 : palbociclib + létrozole (métastatique)



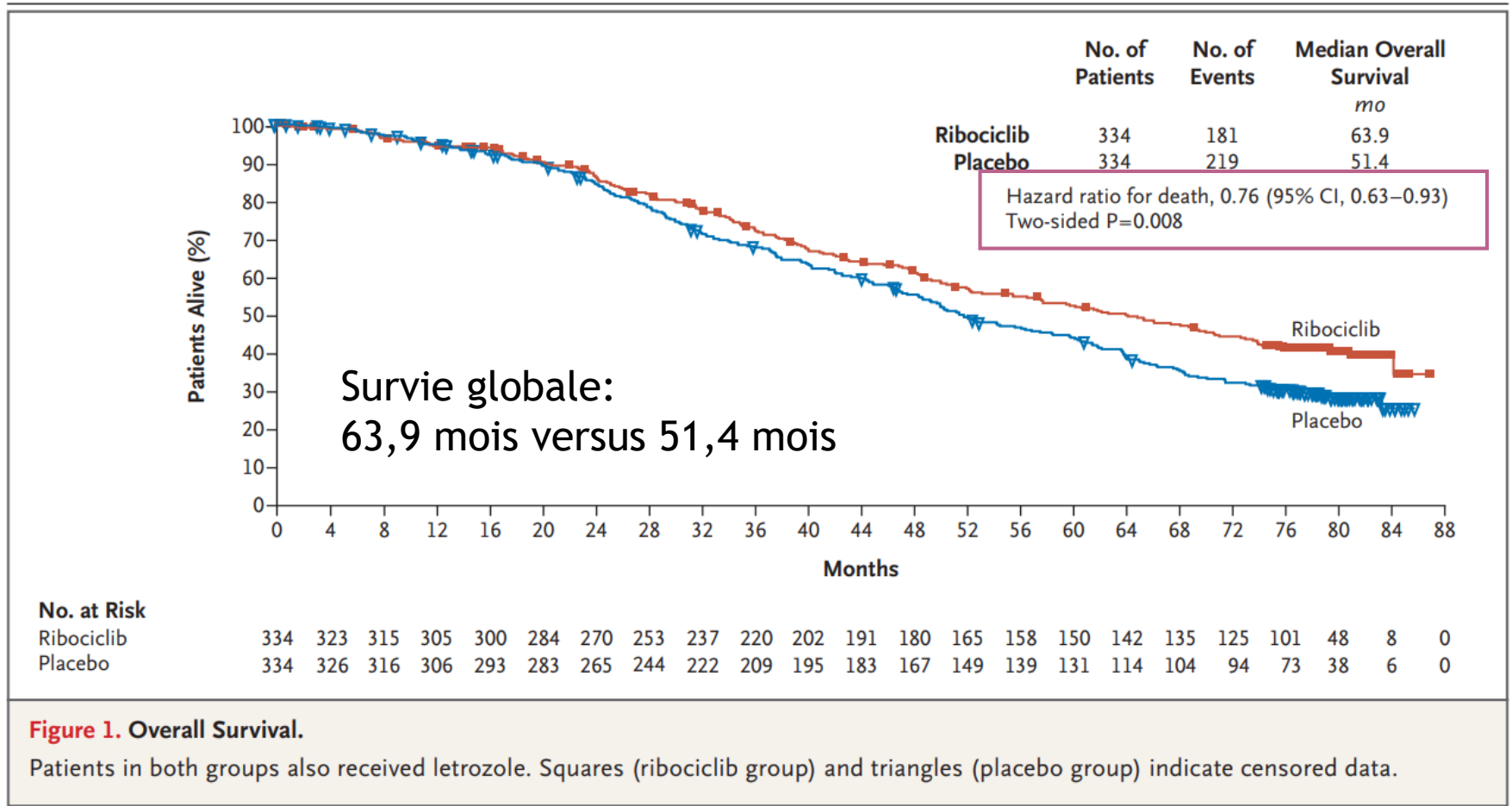
Survie globale :
53,9 mois versus 51,2 mois

HR : 0.96 [95 % CI, 0.78 to 1.18];
 $p = 0.34$



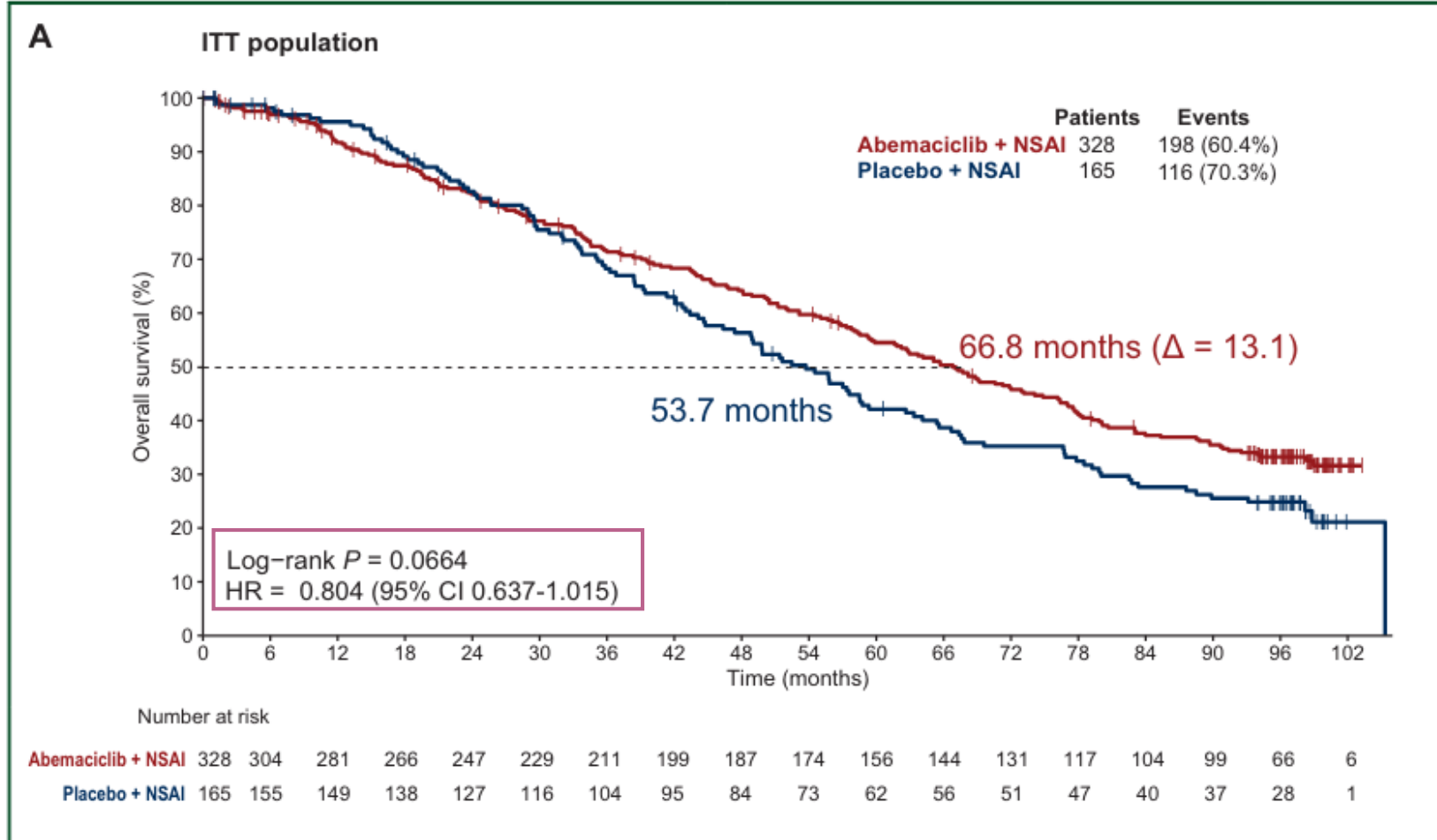


MONALEESA-2 : ribociclib + létrozole (métastatique)





MONARCH-3 : abémaciclib + IA (métastatique)



MONARCH-2 (fulvestrant)

46,7 mois versus 37,3 mois

HR: 0.757 [95 % CI, 0.606 to 0.945];
 $p = 0.01$





Cas # 1 : Madame Alice

36 ans

ATCDs :

- Thyroïdectomie prophylactique 2020 (pathologie bénigne), mastectomie partielle G 2016 (fibroadénome)

Rx :

- Synthroid, Calcium 500mg - Vit. D 400 UI PO BID, Avamys rég., Symbicort PRN lors des périodes d'allergies, Lax A Day PRN

Diagnostic :

- Néoplasie du sein gauche (multifocal) :
 - cT4N+M0, grade 2,
 - RH+, HER2 -, Ki-67= 30,8 %





Cas # 1 : Madame Alice

- Chimiothérapie néoadjuvante : ACdd(x4) suivi de Taxol hebdo(x12)
- Mastectomie totale gauche + dissection axillaire gauche + reconstruction immédiate par prothèse
 - Pathologie post-opératoire : CCI gr.2 ypT2N2a
- Radiothérapie adjuvante
- Zoladex 3,6mg SCq28jours débuté le mois dernier.

TRAITEMENT

ABÉMACICLIB – comprimés de 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg :

Posologie : 150 mg PO BID avec ou sans nourriture en continu

ENDOCRINOTHÉRAPIE : LETROZOLE – comprimés de 2,5 mg. Posologie : 2,5 mg PO DIE avec ou sans nourriture en continu

MÉDICATION ASSOCIÉE

Médication associée :

- Prochlorpérazine 10 mg PO aux 4 heures PRN si nausées. Qté : 20cos. Ren : 1an.
- Lopéramide 4 mg PO STAT dès l'apparition de selles molles puis 2 mg PO PRN après selle molle ou liquide (max 8 co/ 24 hres).





Effets indésirables : diarrhée

Abémaciclib (Verzenio™)	Palbociclib* (Ibrance™)	Ribociclib* (Kisqali™)
82 % grade 3 : ad 13 %	26 % grade 3 : 1,5 %	35 % grade 3 : 1,2 %

- Enseignement fait aux patientes :
 - Lopéramide: à posologie usuelle (2 comprimés immédiatement puis répéter à chaque selle molle/liquide pour un total de 8 comprimés par jour) à débiter rapidement si selles molles (pour abémaciclib)
 - Informer l'équipe pour une prise en charge collaborative.
 - Ne pas hésiter à suspendre le traitement
 - Remplacement liquidien
 - Ajustement de l'alimentation
 - Consulter à l'urgence si température, signes de déshydratation, incontinence ou plus de 7 selles par jour malgré une prise en charge des diarrhées

N.B. Palbociclib et ribociclib n'ont pas l'indication en adjuvant. Les pourcentages sont basés sur les données en métastatique et sont à titre comparatif.





Effets indésirables : diarrhée

Tableau 3 – Modification de la dose de VERZENIO et prise en charge de la diarrhée

Dès le premier signe de selles molles, instaurer un traitement par des antidiarrhéiques tels que le lopéramide, et augmenter l'ingestion de liquides.	
Grade CTCAE	Modification de la dose de VERZENIO
Grade 1 < 4 selles/24h	Aucune modification de la dose n'est requise.
Grade 2 4-6 selles/24h	Si la diarrhée ne régresse pas à un grade ≤ 1 dans un délai de 24 heures, interrompre le traitement jusqu'à ce qu'elle se dissipe. Aucune réduction de la dose n'est requise.
Grade 2 qui persiste ou qui réapparaît après la reprise du traitement à la même dose même si les mesures de soutien sont maximales	Interrompre le traitement jusqu'à ce que la diarrhée régresse à un grade ≤ 1 . Reprendre à la <i>dose immédiatement inférieure</i> .
Grade 3 ou 4, ou qui nécessite une hospitalisation ≥ 7 selles/24h	





Cas #1 : Madame Alice

Appel reçu de la patiente :

- Début d'abémaciclib adjuvant x 2 semaines.
- Avait 3-4 selles/jours; celles-ci ont augmenté à 5-6 diarrhées/jour depuis hier.
- Questionnée sur sa prise de lopéramide : Prise non adéquate.
- Enseignement refait sur posologie lopéramide.





Cas #1 : Madame Alice

24 heures plus tard :

- Selles diarrhéiques toujours à 6/jour malgré prise lopéramide adéquate
- Abémaciclib suspendu ad retour diarrhées gr. ≤ 1

1 semaine plus tard :

- Diarrhées résolues
- Abémaciclib redébuté à dose immédiatement inférieure à 100mg PO BID en continu
- Diarrhées bien contrôlées avec lopéramide PRN par la suite





Cas # 2 : Madame Florence

TRAITEMENT

RIBOCICLIB - comprimés de 200 mg :

Posologie : 600 mg PO DIE avec ou sans nourriture pendant 21 jours suivi d'un arrêt de 7 jours (cycle de 28 jours).

LETROZOLE - comprimés de 2,5 mg :

Posologie : 2,5 mg PO DIE avec ou sans nourriture en continu.

68 ans

ATCDs : adénome folliculaire de la thyroïde- hémithyroidectomie

Il y a 2 mois :

- Néo du sein plurimétastatique (os, pulmonaire, ganglion, foie probable), RH+, HER2-
- A eu radiothérapie a/n vertébrale
- Suivi en soins palliatifs pour douleurs réfractaires : plusieurs tentatives
- Rx : acétaminophène prn, pantoprazole, prochlorpérazine prn, **méthadone** + hydromorphone PRN, létrozole et Zométa débute
- QTc : 444 msec avec la formule de Fridericia.





Effets indésirables : allongement de l'intervalle QT

- Ribociclib (0,3 % > 500 msec; 4,5 % tous grades confondus)
- Contreindication au ribociclib :
 - Patientes atteintes d'un syndrome du QT long congénital non traité, dont l'intervalle QTcF initial est ≥ 450 ms ou qui sont exposées à un risque significatif d'allongement de l'intervalle QT.





Effets indésirables : allongement de l'intervalle QT

Tableau 4. Modification de la dose et prise en charge en cas d'allongement de l'intervalle QT

QTcF > 480 ms objectivé par ECG	<ol style="list-style-type: none">1. Suspendre l'administration de KISQALI.2. Si l'allongement de l'intervalle QTcF se résorbe à < 481 ms, reprendre KISQALI au prochain palier de dose inférieur.3. Si l'intervalle QTcF redevient égal ou supérieur à 481 ms, suspendre le traitement jusqu'à ce qu'il retourne sous les 481 ms, puis reprendre le traitement à dose réduite d'un palier.
QTcF > 500 ms objectivé par ECG	Si l'intervalle QTcF est supérieur à 500 ms, suspendre le traitement jusqu'à ce qu'il retourne sous les 481 ms, puis reprendre le traitement à dose réduite d'un palier.
Torsade de pointes, tachycardie ventriculaire polymorphe, syncope inexpliquée ou signes/symptômes d'arythmie grave	Abandonner définitivement le traitement par KISQALI.
<p>Évaluer la fonction cardiaque par ECG avant d'entreprendre l'administration de KISQALI.</p> <p>Répéter l'ECG le 14^e jour du premier cycle, au début du 2^e cycle et à intervalles réguliers par la suite durant le traitement, alors que l'état d'équilibre est atteint (p. ex., autour du 14^e jour du cycle), et lorsque l'état clinique le justifie. Si l'intervalle QTc s'allonge à un moment ou à un autre pendant le traitement, il est recommandé de réaliser des ECG plus fréquemment aux fins de surveillance. Il faut doser les électrolytes sériques (notamment potassium, calcium, phosphore et magnésium) avant d'entreprendre le traitement, à intervalles réguliers durant les cycles suivants et aussi souvent que l'état clinique le justifie. Les anomalies doivent être corrigées avant l'amorce ou la reprise du traitement.</p>	

À retenir :

- Utilisation de la formule de Fridericia pour faire la correction de l'intervalle QT.
- Garder en tête les autres facteurs pouvant influencer le QT :
 - Sexe féminin, âge > 65 ans, bradycardie, hypokaliémie, hypomagnésémie, les prédispositions génétiques et les médicaments tels que les antiarythmiques.
- L'évaluation du QTc devrait être faite lorsque l'on ajoute des médicaments qui peuvent jouer sur le QT.





Cas # 2 : Madame Florence (suite)

TRAITEMENT

PALBOCICLIB - comprimés de 75 mg, 100 mg et 125 mg :

Posologie : 125 mg PO DIE avec ou sans nourriture pendant 21 jours suivi d'un arrêt de 7 jours (cycle de 28 jours).

LETROZOLE - comprimés de 2,5 mg :

Posologie : 2,5 mg PO DIE avec ou sans nourriture en continu.

Au cycle 1, jour 14:

HÉMATOLOGIE GÉNÉRALE

FORMULE SANGUINE

GB	B 1,30	10 ⁹ /L	(4,20 - 10,50)	VGM	84,1	fL	(76,0 - 96,0)
GR	4,34	10 ¹² /L	(3,80 - 5,20)	TGMH	28,0	pg	(27,0 - 33,0)
Hb	122	g/L	(115 - 155)	CGMH	333	g/L	(320 - 360)
Ht	0,365		(0,340 - 0,460)	DVE	14,0	%	(11,8 - 15,0)
Plaq.	204	10 ⁹ /L	(150 - 400)	VPM	B 7,1	fL	(7,5 - 10,5)

Formule leucocytaire automatisée

	Valeur relative		Valeur absolue 10 ⁹ /L	
Neutrophiles	0,619	(0,400 - 0,750)	B 0,800	(1,900 - 7,000)

Grade 3





Effets indésirables : neutropénie

Grades	Abémaciclib (Verzenio™)	Palbociclib (Ibrance™)	Ribociclib (Kisqali™)
tous	40 %	80 %	75 %
3	20 %	62 %	50 %
4	3 %	14 %	10 %

- Toujours connaître le moment du cycle où se trouve le patient (palbociclib et ribociclib) afin d'interpréter le résultat
- Le mécanisme de neutropénie des inhibiteurs CDK4/6 est différent de celui de la chimiothérapie :
 - Généralement moins grave et réversible en 7 à 14 jours
 - **Taux de neutropénie fébrile : 2 %**
- Ajustement selon les monographies





Neutropénie

Tableau 2 – Modification de la dose d'IBRANCE et prise en charge associée – Effets toxiques hématologiques^a

Effectuer un hémogramme avant l'instauration du traitement par IBRANCE, au début de chaque cycle, le 15 ^e jour des deux premiers cycles, et selon les indications cliniques.	
Chez les patients qui ont subi une neutropénie ne dépassant pas le grade 1 ou 2 au cours des six premiers cycles, effectuer un hémogramme avant le début de chaque troisième cycle lors des cycles subséquents, et selon les indications cliniques.	
Grade selon les critères CTCAE	Modifications de la dose
$\geq 1,0 \times 10^9/L$	Grade 1 ou 2 Grade 3
$0,5 \text{ à } 0,99 \times 10^9 /L$	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. <u>1^{er} jour du cycle :</u> Interrompre le traitement par IBRANCE, effectuer un autre hémogramme dans la semaine qui suit. Dès que l'anomalie a rétrogradé à un grade ≤ 2 , entreprendre le cycle suivant à la <i>même dose</i> . <u>15^e jour des 2 premiers cycles :</u> En cas d'anomalie de grade 3 au 15 ^e jour, poursuivre le traitement par IBRANCE à la même dose pour terminer le cycle et effectuer un autre hémogramme le 22 ^e jour. En cas d'anomalie de grade 4 au 22 ^e jour, voir la modification relative au grade 4 recommandée ci-dessous. Envisager une réduction de la dose si le rétablissement du nombre de neutrophiles tarde (> 1 semaine) ou en cas de récurrence d'une neutropénie de grade 3 au 1 ^{er} jour d'un cycle subséquent.
Neutropénie de grade 3 ^b associée à une infection et/ou à de la fièvre (température $\geq 38,5$ °C)	<u>À n'importe quel stade du traitement :</u> Interrompre le traitement par IBRANCE jusqu'à ce que l'anomalie ait rétrogradé à un grade ≤ 2 . Reprendre le traitement à la <i>dose inférieure la plus proche</i> .
Grade 4	<u>À n'importe quel stade du traitement :</u> Interrompre le traitement par IBRANCE jusqu'à ce que l'anomalie ait rétrogradé à un grade ≤ 2 . Reprendre le traitement à la <i>dose inférieure la plus proche</i> .
$< 0,5 \times 10^9/L$	

Grades établis selon les critères CTCAE 4.0.





Cas # 2 : Madame Florence

- Au cycle 1, jour 21 : Neutro abs. = 0,46 (grade 4)

Grade 4	<u>À n'importe quel stade du traitement :</u> Interrompre le traitement par IBRANCE jusqu'à ce que l'anomalie ait rétrocedé à un grade ≤ 2 . Reprendre le traitement à la <i>dose inférieure la plus proche</i> .
---------	--

- Au cycle 1, jour 28 : Neutro abs. = 0,60 (grade 3)
- Au cycle 1, jour 35 : Neutro abs. = 1,00 (grade 2)

TRAITEMENT

PALBOCICLIB - comprimés de 75 mg, 100 mg et 125 mg :

Posologie : Autre : 100 mg PO DIE avec ou sans nourriture pendant 21 jours suivi d'un arrêt de 7 jours (cycle de 28 jours).

Débuter le traitement le : Dès que disponible

Si modification de la dose, raison : Neutropénie de grade 4





Cas # 3 : Madame Emma

TRAITEMENT

RIBOCICLIB - comprimés de 200 mg :

Posologie : 600 mg PO DIE avec ou sans nourriture pendant 21 jours suivi d'un arrêt de 7 jours (cycle de 28 jours).

LETROZOLE - comprimés de 2,5 mg :

Posologie : 2,5 mg PO DIE avec ou sans nourriture en continu.

69 ans

- ATCDs : hernie hiatale
- 2012 : Carcinome lobulaire infiltrant gr.2 pT1cN0, RH+, HER2-, mastectomie partielle + g.s., radiothérapie, anastrozole x 5 ans, suivi de tamoxifène x 5 ans
- 2023 : Récidive métastatique (os, hépatique), RH+, HER2-
- Rx : dexlansoprazole, calcium-vitamine D, lorazépam prn





Cas # 3 : Madame Emma(suite)

Avant de débiter : AST/ALT: 71/69 (2xLNS)/(1,7xLNS)

Au cycle 1, jour 14 : AST/ALT: 50/43

Au cycle 1, jour 28 : ALT: 37

Normalisation des enzymes hépatiques

Au cycle 2, jour 14 :

BIOCHIMIE GÉNÉRALE

ANALYSES

Phosphatase alcaline
AST
ALT
Bilirubine totale

RÉSULTATS

H 140	U/L
H 98	U/L
H 137	U/L
10	µmol/L

VALEURS de RÉFÉRENCE

(40 - 120)
(<35 -)
(<40 -)
(<21 -)

Grade 2





Effets indésirables : augmentation des enzymes hépatiques

Grades	Abémaciclib (Verzenio™)	Palbociclib (Ibrance™)	Ribociclib (Kisqali™)
Tous	15 %	10 %	15 %
3	2-4 %	2-3 %	5-8 %
4	0-1 %	0-1 %	1-2 %

Tableau 3. Modification de la dose et prise en charge en cas de manifestations de toxicité hépatobiliaire

Hausse du taux initial* d'ASAT et/ou d'ALAT, sans hausse de la bilirubinémie totale portant ce taux à plus de 2 fois la LSN	Grade 1 (> LSN à 3 x LSN)	Grade 2 (> 3 à 5 x LSN)	Grade 3 (> 5 à 20 x LSN)	Grade 4 (> 20 x LSN)
	Pas de modification nécessaire.	Si état initial < grade 2 : Suspendre le traitement jusqu'à ce que l'Ei s'atténue pour revenir au grade initial ou moins élevé, puis reprendre le traitement à la même dose. Si l'Ei retourne au grade 2, suspendre le traitement jusqu'à son atténuation, puis reprendre le traitement à dose réduite d'un palier. ----- Si état initial de grade 2 : Ne pas interrompre le traitement.	Suspendre le traitement jusqu'à ce que l'Ei s'atténue pour revenir au grade initial ou moins élevé, puis reprendre le traitement à dose réduite d'un palier. Si l'Ei retourne au grade 3, abandonner le traitement.	Abandonner le traitement.
Hausse du taux d'ASAT et/ou d'ALAT et hausse de la bilirubinémie totale (en l'absence de cholestase)	Si le taux d'ALAT et/ou d'ASAT est plus de 3 fois supérieur à la LSN et que la bilirubinémie totale est supérieure à plus de 2 fois la LSN, abandonner le traitement, peu importe le grade initial.			
Évaluer la fonction hépatique avant d'entreprendre l'administration de KISQALI. Après la mise en route du traitement, évaluer la fonction hépatique toutes les 2 semaines au cours des 2 premiers cycles de traitement, au début de chacun des 4 cycles suivants et périodiquement lorsque l'état clinique le justifie. En présence d'anomalie de grade 2 ou plus élevé des paramètres hépatiques, une surveillance plus rapprochée, par exemple deux fois par semaine, est recommandée.				
* Initial = mesuré avant la mise en route du traitement Grades conformes à la version 4.03 des CTCAE.				

Tiré de la monographie canadienne du ribociclib





Retour sur le cas # 3 : Madame Emma

Au cycle 2, jour 21, malgré arrêt du ribociclib :

BIOCHIMIE GÉNÉRALE

<u>ANALYSES</u>	<u>RÉSULTATS</u>	<u>VALEURS de RÉFÉRENCE</u>	
Phosphatase alcaline	H 142	U/L	(40 - 120)
AST	H 233	U/L	(<35 -)
ALT	H 349	U/L	(<40 -)
Bilirubine totale	8	µmol/L	(<21 -)

Grade 3

En CDT : ne pas reprendre le ribociclib et changer pour le palbociclib.

La question demeure : progression de la maladie versus hépatotoxicité ?





Effets indésirables : Maladie interstitielle pulmonaire/pneumonite

- Incidence:
 - 0,5 à 5,2% selon les études
 - Plus fréquent avec abémaciclib, chez la population asiatique
- Évaluer/questionner les patients fréquemment sur les signes ou symptômes pulmonaires tels que :
 - Hypoxie
 - Toux
 - Dyspnée
 - Opacités interstitielles radiologiques non explicables ou nouvellement apparues





Effets indésirables : Maladie interstitielle pulmonaire/pneumonite

- Maladie interstitielle/pneumonite (suite)
 - Grades CTACE :
 - Grade 2 : Interruption iCDK 4/6 ou diminution de la dose recommandée chez les patients avec maladie interstitielle/pneumonite gr.2 persistante ou récidivante
 - Grades 3 ou 4 : Cesser définitivement l'iCDK 4/6

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Pneumonitis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL; oxygen indicated	Life-threatening respiratory compromise; urgent intervention indicated (e.g., tracheotomy or intubation)	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation focally or diffusely affecting the lung parenchyma.					
Navigational Note: -					





Effets indésirables : résumé

	Abémaciclib (Verzenio™)	Palbociclib (Ibrance™)	Ribociclib (Kisqali™)
Hématologiques	Anémie Leucopénie <u>Neutropénie</u> Thrombocytopénie	Anémie Leucopénie <u>Neutropénie</u> Thrombocytopénie	Anémie Leucopénie <u>Neutropénie</u>
Gastro-intestinaux	<u>Diarrhée</u> Douleur abdominale <u>Nausées</u> Perte d'appétit Vomissements	<u>Stomatite</u>	<u>Diarrhée</u> <u>Nausées</u> Vomissements
Dermatologiques	Alopécie Éruptions cutanées	Alopécie	Alopécie Éruptions cutanées
Autres	Élévation de la créatinine	Infections Fatigue	<u>Élévation des enzymes hépatiques (AST et ALT)</u> <u>Allongement de l'intervalle QT</u>



Références utiles

- OnCible : <https://ontargetonco.com/fr>
- [DRUGAPP.CA](https://www.drugapp.ca) (outil d'aide pour les interactions avec les ICDK4/6 (à venir) et les agents oraux pour le cancer de la prostate)
- GÉOQ : <https://www.geoq.info/>
- INESSS : <https://inesss.algorithmes-onco.info/fr/algorithmes10-consultation-version21>
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - Version 5.0 2017 : https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf
- Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>





Bibliographie

1. Braal CL, Jongbloed EM, Wilting SM, Mathijssen RHJ, Koolen SLW, Jager A. Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences. *Drugs*. 2021;81(3):317-31.
2. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925-36.
3. George MA, Qureshi S, Omene C, Toppmeyer DL, Ganesan S. Clinical and Pharmacologic Differences of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:693104.
4. Gnant M, Dueck AC, Frantal S, Martin M, Burstein HJ, Greil R, et al. Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *J Clin Oncol*. 2022;40(3):282-93.
5. Goetz MP, Toi M, Huober J, Sohn J, Trédan O, Park IH, et al. Abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as initial therapy for HR+, HER2-advanced breast cancer: final overall survival results of MONARCH 3. *Ann Oncol*. 2024;35(8):718-27.
6. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738-48.
7. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(10):942-50.
8. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):307-16.
9. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020;38(34):3987-98.





Bibliographie

10. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(1):77-90.
11. Lu YS, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Cardoso F, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res.* 2022;28(5):851-9.
12. Muluneh B, Richardson DR, Hicks C, Jensen BC, Zeidner JF. Trials and Tribulations of Corrected QT Interval Monitoring in Oncology: Rationale for a Practice-Changing Standardized Approach. *J Clin Oncol.* 2019;37(30):2719-21.
13. Portman N, Alexandrou S, Carson E, Wang S, Lim E, Caldon CE. Overcoming CDK4/6 inhibitor resistance in ER-positive breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(1):R15-r30.
14. Royce M, Osgood C, Mulkey F, Bloomquist E, Pierce WF, Roy A, et al. FDA Approval Summary: Abemaciclib With Endocrine Therapy for High-Risk Early Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(11):1155-62.
15. Schlam I, Giordano A, Tolaney SM. Interstitial lung disease and CDK4/6 inhibitors in the treatment of breast cancer. *Expert Opin Drug Saf.* 2023;22(12):1149-56.
16. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(6):514-24.
17. Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, McAndrew N, Kukielka-Budny B, Stroyakovskiy D, et al. Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2024;390(12):1080-91.





Bibliographie

18. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875-84.
19. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(1):116-24.
20. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(20):1926-36.





Monographie

- -Verzenio® Monographie du produit. Toronto: Eli Lilly Canada Inc. Décembre 2023
- -KISQALI® Monographie du produit. Montréal: Novartis Pharma Canada inc. Mars 2018
- -Ibrance® Monographie du produit. Kirkland: Pfizer Canada SRI. Mars 2024

