



***Jesensko strokovno srečanje
Združenja za senologijo 2019***

***Hormonska terapija zgodnjega raka dojk
Mreža zdravljenja raka dojk v Sloveniji***

29. november 2019
Vila Vipolže, Dobrovo



Združenje za
senologijo Slovenije
Slovenian Senologic
Association



Predavatelji:

Asist. Alenka Zavrtanik, dr. med., Splošna bolnišnica "dr. Franca Derganca" Nova Gorica

Dr. Mojca Humar, dr. med., Splošna bolnišnica "dr. Franca Derganca" Nova Gorica

Tanja Ovčariček, dr. med., Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Mirjana Rajer, dr. med., Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Maja Ravnik, dr. med., Oddelek za onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Marina Čakš, dr. med., Oddelek za onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Nataša Snoj Šarvari, dr. med., Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Dr. Simona Borštnar, dr. med., Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Prof. dr. Branko Zakotnik, dr. med., Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Prof. dr. Janez Žgajnar, dr. med., Oddelek za kirurško onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Urednici zbornika:

Simona Borštnar

Anja Kovač

Organizator in izdajatelj:

Združenje za senologijo pri Slovenskem zdravniškem društvu

Onkološki inštitut Ljubljana

Strokovno srečanje so finančno omogočili AstraZeneca, Eli Lilly, EwoPharma, Novartis, PharmaSwiss in Roche.

Dobrovo, november 2019

PROGRAM STROKOVNEGA SREČANJA, 29. november 2019

15.45–16.15	Zbiranje udeležencev
16.15–16.35	Ovariektomija pri bolnicah z rakom dojk Pogled ginekologa – Alenka Zavrtanik, SB “dr. Franca Derganca” Nova Gorica Pogled onkologa – Mojca Humar, SB “dr. Franca Derganca” Nova Gorica
16.35–16.55	Večgenski podpis v klinični praksi Tanja Ovčariček, Mirjana Rajer, Onkološki inštitut Ljubljana
16.55–17.10	Indikacije za podaljšano hormonsko zdravljenje pri zgodnjem raku dojk Maja Ravnik, Marina Čakš, Oddelek za onkologijo, UKC Maribor
17.10–17.30	Hormonska terapija pri starejših bolnicah z rakom dojk Nataša Snoj Šarvari, Onkološki inštitut Ljubljana
17.30–17.50	Razprava
17.50– 18.10	Odmor za kavo
18.10–19.15	Predlog mreže zdravljenja raka dojk v Sloveniji: predstavitev in razprava Branko Zakotnik, Janez Žgajnar, Simona Borštnar, Onkološki inštitut Ljubljana

Ovariektomija pri bolnicah z rakom dojk Pogled ginekologa

Alenka Zavrtanik Čelan
Odsek za bolezni dojk
SB Nova Gorica

Jesensko srečanje Združenja za senologijo pri SZD
Vila Vipolže, 29.11.2019

1

Hormonsko zdravljenje raka dojk pri predmenopavzalnih bolnicah

- supresija funkcije ovarijske učinkuje pri zdravljenju predmenopavzalnih bolnic z rakom dojke (Lancet 1896)
- supresija ovarijske funkcije in tamoksifen izboljšata preživetje premenopavzalnih bolnic z metastatskim rakom dojke (J Natl Cancer Inst 2000)

Klijn JG, Beex LV, Mauriac L, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. J Natl Cancer Inst. 2000;92:903-11

2

Hormonsko zdravljenje raka dojk pri predmenopavzalnih bolnicah

- SOFT: supresija ovarijske funkcije in tamoksifen glede na monoterapijo s tamoksifenom
 - pomembno podaljšan čas do ponovitve bolezni
 - statistično značilno izboljšano celokupno preživetje

Fleming G, Francis PA, Láng I, et al. Randomized comparison of adjuvant tamoxifen (T) plus ovarian function suppression (OFS) versus tamoxifen in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC): update of the SOFT trial. Presented at the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 5-9, 2017; San Antonio, Texas. Abstract GS4-03.

3

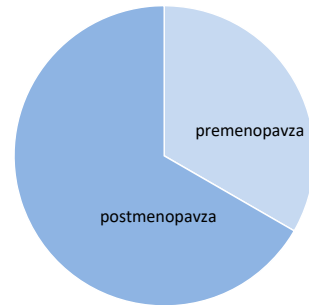
Hormonsko zdravljenje raka dojk pri predmenopavzalnih bolnicah

- SOFT/TEXT: supresija ovarijske funkcije in eksemestan glede na supresijo ovarijske funkcije in tamoksifen
 - pomembno podaljšan čas do ponovitve bolezni

Fleming G, Francis PA, Láng I, et al. Randomized comparison of adjuvant tamoxifen (T) plus ovarian function suppression (OFS) versus tamoxifen in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC): update of the SOFT trial. Presented at the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 5-9, 2017; San Antonio, Texas. Abstract GS4-03.

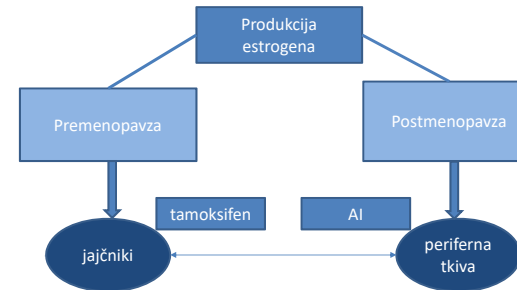
4

- pri približno tretjini bolnic je bolezen odkrita v času pred menopavzo



5

Estrogeni



6

Menopavzalni status

- trajno prenehanje menstruacije kot posledica zmanjšane produkcije estrogenov v jajčnikih
- definicija:
 - amenoreja >12 mesecev
 - FSH, estradiol v pomenopavzalnem območju

7

Menopavzalni status

- pri premenopavzalnih ženskah, ki so na KT ali hormonskem zdravljenju amenoreja ni zanesljiv znak menopavze
- lahko gre le za prehodno ovarijsko odpoved

8

NCCN smernice

- menopavza je trajno prenehanje menstruacije in trajno zmanjšanje ovarijske sinteze estrogenov
- kriteriji:
 - obojestranska odsotnost jajčnikov
 - starost 60 let ali >
 - starost < kot 60 let in amenoreja > 12 mesecev, FSH in estradiol v pomenopavzalnem območju, vendar brez
 - KT
 - tamoksifena in drugih SERM
 - ovarijske supresije z GnRH analogi

NCCN Guidelines Version 3.2019
Invasive Breast Cancer

9

NCCN smernice

- ni mogoče določiti menopavzalnega statusa na podlagi amenoreje pri ženskah, ki
 - prejemajo GnRH analoge
 - premenopavzalni status ob uvedbi KT
- za ženske s terapijo inducirano amenorejo priporočajo
 - odstranitev jajčnikov
 - serijske meritve FSH in estradiola

NCCN Guidelines Version 3.2019
Invasive Breast Cancer

10

Zakaj kirurška odstranitev jajčnikov?

- prikladnost
 - časovno ugodno (1 dan hospitalizacije, hiter povratek k družini in v službo)
 - poceni - SPP 1,37 (1.673,09 eura)
 - trajna, takojšnja in zanesljiva blokada estrogenske produkcije v ovarijih
 - HR+ metastatski rak dojke
 - zanesljiva aderenza k terapiji
 - nosilke BRCA mutacij: zmanjšano tveganje za rak ovarijev in jajcevodov

COUNTERPOINT: LHRH Agonists vs Ovarian Ablation for Suppression of Ovarian Function in Premenopausal Breast Cancer Patients
By Philip D. Poorvu, MD and Ann H. Partridge, MD, MPH

11

Zakaj ne kirurška odstranitev jajčnikov?

- prednost ima manj invazivna terapija
- reprodukcija
- invazivni kirurški poseg v abd. votlini v spl. anesteziji
- povečano tveganje za zaplete prezgodnje menopavze
- možnost prekinitve terapije ob neprenosljivih stranskih učinkih prezgodnje menopavze

COUNTERPOINT: LHRH Agonists vs Ovarian Ablation for Suppression of Ovarian Function in Premenopausal Breast Cancer Patients
By Philip D. Poorvu, MD and Ann H. Partridge, MD, MPH

12

Medikamentozna supresija ovarijske funkcije

- SOFT randomizacija - supresija ovarijske funkcije
 - 82 % medikamentozna terapija
 - 18% ablacija jajčnikov (kirurška, obsevanje)

Bellet M, Gray KP, Francis PA, et al. Twelve-month estrogen levels in premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer receiving adjuvant triptorelin plus exemestane or tamoxifen in the Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT): the SOFT-EST Substudy. J Clin Oncol. 2016;34:1584-93.

13

Medikamentozna supresija ovarijske funkcije

- SOFT- EST
 - 34% (18%, če je prag višji) pacientk v 1. letu povišane vrednosti estradiola ob GnRH analogih
 - ob terapiji z AI to lahko pomeni neučinkovitost zdravljenja
 - prebojna ovarijska aktivnost in slabši izid zdravljenja?
 - serijske meritve FSH, estradiola?
 - doza medikamentozne ovarijske supresije?

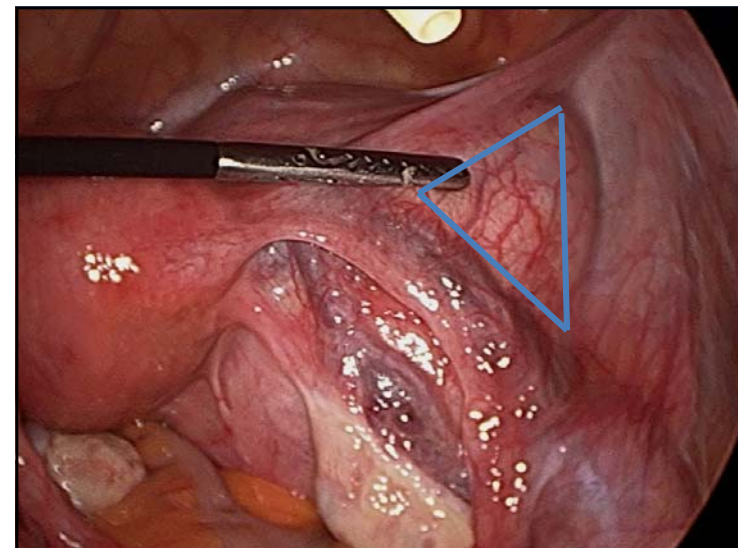
Bellet M, Gray KP, Francis PA, et al. Twelve-month estrogen levels in premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer receiving adjuvant triptorelin plus exemestane or tamoxifen in the Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT): the SOFT-EST Substudy. J Clin Oncol. 2016;34:1584-93.

14

Laparoskopska obojestranska salpingo-ovariektomija

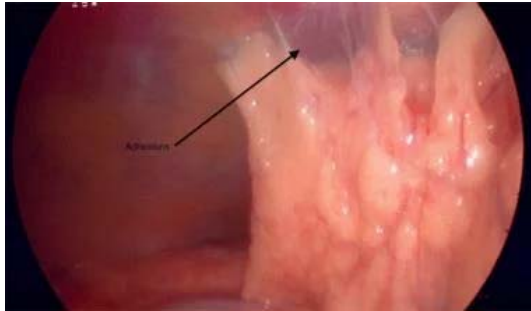
- pomembna je pravilna tehnika
 - odstranitev jajčnikov in jajcevodov
 - minimalno invaziven laparoskopski pristop
 - avaskularni prostori
 - odmik ureterja
 - preparacija cca 2 cm infudibulo-pelvičnega ligamenta

15



16

Adhezije in nepopolna odstranitev jajčnikov



17

Lap/sk obojestranska adneksektomija v SB Nova Gorica

- pregled 10 let (1.1.2009 – 22.11.2019)
- Ginekološko-porodniška služba
- 173 posegov - le lap/sk adneksektomija
- večina odstranitev adneksov v sklopu drugih ginekoloških operacij zaradi benignih ali malignih bolezni

- SPP 1,37 (1.673,09 eura)

18

Lap/sk obojestranska adneksektomija v SB Nova Gorica

- 103 posegi - benigna stanja
- 11 posegov - operacija za zmanjšanje tveganja
 - družinska obremenitev z rakom jajčnikov in jajcevodov
- 59 posegov v povezavi z zdravljenjem raka dojk

19

Lap/sk obojestranska adneksektomija v SB Nova Gorica

- 50 posegov v adjuvantnem zdravljenju
 - povprečna starost bolnice **47,2** leta (od 39 do 59 let)

- 9 posegov v metastatskem zdravljenju
 - povprečna starost bolnic **44,4** leta (od 32 do 64 let)

20

Zaključki

- kirurška ablacija jajčnikov je pomembna in varna terapevtska opcija za izbrano populacijo bolnic
 - z zgodnjim HR+ rakom dojk
 - metastatskim HR+ rakom dojk
 - nosilk BRCA mutacij
 - nezadostno estrogensko blokado z GnRH analogi

21

Zaključki

- informiran pristanek za poseg
- toksični stranski učinki iatrogene menopavze
 - vročinski polivi
 - suhost nožnice
 - zmanjšanje libida, depresija
- višja umrljivost:
 - kardiovaskularna obolenja
 - osteoporotične frakture
 - povečano tveganje za rak pljuč, kolona

Parker WH et al. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. Obstet Gynecol. 2013 Apr;121(4):709-16

22

Zaključki

- adjuvantno sistemsko zdravljenje mora zagotoviti, da bodo bolnice živele dlje ali bolje
- z bolnici prilagojeno izbiro zdravljenja pa morda dlje in bolje

Steven E. Vogel. Adjuvant ovarian suppression for resected breast cancer: 2017 critical assessment. Breast Cancer Res Treat (2017) 166:1–13

23

Imam HER2 - negativnega
raka dojk

TESTIRAJ ME
na prisotnost mutacije gena BRCA

ZDRAVI ME
z zdravilom Lynparza

**INDIKACIJA ZA
ZDRAVLJENJE
RAKA DOJK**

Zdravilo Lynparza je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z germinalno mutacijo *BRCA1/2*, ki imajo HER2-negativnega lokalno napredovelega ali metastatskega raka dojke. Bolniki so morali biti predhodno zdravljeni z antraciklinom in taksanom v okviru (neo) adjuvantnega zdravljenja ali zdravljenja metastatske bolezni, razen če za ti zdravljenji niso bili primerni.

Pri bolnikih, ki imajo raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji (HR), je morala bolezen prav tako napredovati med predhodnim endokrinim zdravljenjem ali po njem, ali morajo bolniki veljati za neprimerne za endokrino zdravljenje.*

Omejitve predpisovanja: Zdravilo Lynparza v Sloveniji ni razvrščeno za zdravljenje raka dojke. Zdravilo Lynparza je na listo P100 razvrščeno kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje bolnic z mutacijo gena BRCA, pri katerih je prišlo do ponovitve slabo diferenciranega seroznega epiteljskega raka jajčnikov, karcinoma jajcevodov ali primarno peritonealnega karcinoma, občutljivega na platino, ki so v popolnem ali delnem odzivu na kemoterapijo na osnovi platine. Predpisovanje je omejeno na interniste onkologe.

REFERENCE: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lynparza, junij 2019. 2. Centralna baza zdravil, dostopno na <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/0/9DB3679CB271F592C1257DF10004AD72?opendocument>, dostopano 10.9.20192019

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

LYNPARZA 100 mg filmsko obložene tablete, LYNPARZA 150 mg filmsko obložene tablete

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila.

SESTAVA: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg olapariba ali 150 mg olapariba.

INDIKACIJE: *Rak jajčnikov:* zdravilo Lynparza je indicirano kot monoterapija za:

- vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z napredovalim (stadij III in IV po FIGO) epiteljskim rakom visokega gradusa z izvorom v jajčnikih, jajcevodih ali peritoneju z mutacijo gena *BRCA1/2* (germinalno in/ali somatsko), ki so v odzivu (popolnem ali delnem) po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine.
- vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic, pri katerih je prišlo do ponovitve epiteljskega raka visokega gradusa z izvorom v jajčnikih, jajcevodih ali peritoneju, občutljivega na platino, ki so v popolnem ali delnem odzivu na kemoterapijo na osnovi platine.

Rak dojke: zdravilo Lynparza je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z germinalno mutacijo gena *BRCA1/2*, ki imajo HER2-negativnega lokalno napredovelega ali metastatskega raka dojke. Bolniki morajo biti predhodno zdravljeni z antraciklinom in taksanom v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja ali zdravljenja metastatske bolezni, razen če za ti zdravljenji niso bili primerni. Pri bolnikih, ki imajo raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji (HR), je morala bolezen prav tako napredovati med predhodnim hormonskim zdravljenjem ali po njem, ali morajo bolniki veljati za neprimerne za hormonsko zdravljenje. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Priporočeni odmerek zdravila Lynparza je 300 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevemu odmerku 600 mg). 100 mg tablete so na voljo za zmanjšanje odmerka. Bolnice morajo začeti zdravljenje z zdravilom Lynparza najpozneje v 8 tednih po zadnjem odmerku sheme zdravljenja na osnovi platine. Zdravljenje ponovitve raka jajčnikov in raka dojke je priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Zdravljenje prve linije raka jajčnikov je priporočljivo nadaljevati do radiološkega napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti do največ 2 leti, če po 2 letih ni radioloških znakov bolezni. V primeru znakov bolezni po 2 letih, se lahko zdravljenje nadaljuje če bi le to po mnenju zdravnika bilo koristno za bolnico. V primeru potrebe po zmanjšanju odmerka zaradi neželenih učinkov je priporočeno zmanjšanje odmerka na 250 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevemu odmerku 500 mg). Če je potrebno še dodatno zmanjšanje odmerka, je priporočljivo zmanjšanje odmerka na 200 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevemu odmerku 400 mg). Zdravljenje z zdravilom Lynparza mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Mutacijsko stanje *BRCA* mora določiti izkušen laboratorij z validirano testno metodo. Genetsko svetovanje bolnicam z mutacijami *BRCA* je treba opraviti v skladu z lokalnimi predpisi. Zdravilo Lynparza se lahko pri bolnicah z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina 51 do 80 ml/min) uporablja brez prilagoditve odmerka. Pri bolnicah z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 31 do 50 ml/min) je priporočen odmerek 200 mg dvakrat na dan. Uporaba zdravila se pri bolnicah s hudo okvaro ali končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ne priporoča, ker varnost in farmakokinetika pri tej skupini bolnic nista bili raziskani. Zdravilo Lynparza se lahko daje bolnicam z blago ali zmerno okvaro jeter (klasifikacija Child-Pough A ali B) brez prilagoditve odmerka. Uporaba zdravila Lynparza se ne priporoča pri bolnicah s hudo okvaro jeter (klasifikacija Child-Pough C), ker varnost in farmakokinetika pri tej skupini bolnic nista bili raziskani. Zdravilo Lynparza je za peroralno uporabo. Tablete zdravila Lynparza je treba pogoltniti cele in se jih ne sme gristi, drobiti, raztapljati ali lomiti. Lahko se jih jemlje s hrano ali brez nje. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Dojenje med zdravljenjem in en mesec po zadnjem odmerku. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** *Hematotoksični učinki:* Pri bolnicah, zdravljenih z olaparibom, so bili opisani hematotoksični učinki, vključno s klinično diagnozo in/ali laboratorijskimi izsledki, na splošno blage ali zmerne (stopnja 1 ali 2 po CTCAE) anemije, nevtropenije, trombocitopenije in limfocitopenije. Bolnice ne smejo začeti zdravljenja z zdravilom Lynparza, dokler ne okrevalo po hematotoksičnih učinkih predhodnega zdravljenja proti raku. Preiskava celotne krvne slike je zato priporočljiva na začetku zdravljenja, potem vsak mesec prvih 12 mesecev zdravljenja in pozneje redno. Če se pri bolnici pojavijo hudi hematotoksični učinki ali je odvisna od transfuzij krvi, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in uvesti ustrezno hematološko testiranje. Če krvne vrednosti ostanejo klinično nenormalne še 4 tedne po prekinitvi uporabe zdravila Lynparza, je priporočljivo opraviti preiskavo kostnega mozga in/ali krvno citogenetsko analizo. *Mielodisplastični sindrom/akutna mieloidna levkemija (MDS/AML):* Celokupa pojavnost MDS/AML je bila pri bolnicah, ki so v kliničnih preizkušanjih prejemale monoterapijo z zdravilom Lynparza < 1,5 % in večina teh primerov je bila s smrtnim izidom. Vse bolnice so imele dejavnike, ki so lahko pripomogli k pojavu MDS/AML. Če je med zdravljenjem z zdravilom Lynparza potrjen MDS in/ali AML, je priporočljivo uporabo zdravila Lynparza prekiniti in bolnico ustrezno zdraviti. *Pnevmonitis:* V kliničnih študijah je bil pnevmonitis, vključno s smrtnim izidom, opisan pri < 1,0 % bolnic, ki so prejemale zdravilo Lynparza, spremljali pa so jih številni predispozicijski dejavniki. Če se pri bolnici pojavijo novi ali poslabšajo obstoječi dihalni simptomi, npr. dispneja, kašelj in zvišana telesna temperatura, ali je ugotovljen nenormalen radiološki izvid prsnih organov, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in takoj opraviti preiskave. Če je pnevmonitis potrjen, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in bolnico ustrezno zdraviti. **MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Zdravilo Lynparza se uporablja kot monoterapija in ni primerno za uporabo v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, vključno z zdravili, ki poškodujejo DNA. Sočasna uporaba olapariba s cepivi ali imunosupresivnimi zdravili ni raziskana. Za presnovni očistek olapariba so pretežno odgovorni izoenzimi CYP3A4/5, zato olapariba ni priporočljivo uporabljati z znanimi močnimi ali zmernimi induktorji tega izoenzima. Če bolnik, ki že prejema zdravilo Lynparza, potrebuje zdravljenje z močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A, se mora zdravnik, ki predpisuje zdravilo, zavedati, da se lahko učinkovitost zdravila Lynparza zmanjša izpostavljenost substratom teh presnovnih encimov in prenašalne beljakovine. *In vitro* olaparib zavira BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 in MATE2K. Ni mogoče izključiti možnosti, da olaparib poveča izpostavljenost BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 in MATE2K. Še zlasti je previdnost potrebna, če se olaparib uporablja v kombinaciji s katerim koli statinom. **NEŽELENI UČINKI:** Zelo pogosti neželeni učinki: anemija, nevtropenija, trombocitopenija, levkopenija, zmanjšanje apetita, omotica, glavobol, spremenjen okus, kašelj, dispneja, bruhanje, driska, navzea, dispneja, bolečine v zgornjem delu trebuha in utrujenost vključno z astenijo. Pogosti neželeni učinki: limfocitopenija, izpuščaj, stomatitis, in zvišanje kreatinina v krvi. **PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJENJE:** Ženske v rodni dobi ne smejo biti noseče na začetku zdravljenja z zdravilom Lynparza in ne smejo zanositi med zdravljenjem in še en mesec po prejetju zadnjega odmerka. Pri vseh ženskah v rodni dobi je potrebno pred zdravljenjem opraviti test nosečnosti in ga redno izvajati med celotnim zdravljenjem. Priporočljivi sta dve visoko učinkoviti in komplementarni obliki kontracepcije. Zaradi možnega medsebojnega delovanja olapariba s hormonsko kontracepcijo je treba razmisлити o dodatni nehoronski kontracepciji. Pri ženskah s hormonsko odvisnim rakom je treba razmisлити o dveh nehoronskih načinih kontracepcije. Zdravilo Lynparza je kontraindicirano med obdobjem dojenja in še en mesec po prejetju zadnjega odmerka. **POMEMBNE RAZLIKE V ODMERJANJU MED KAPSULAMI IN TABLETAMI ZDRAVILA LYNPARZA** Kapsule zdravila Lynparza (50 mg) se ne sme zametati s tabletami zdravila Lynparza (100 mg in 150 mg) na podlagi miligramov za miligram, ker se odmerjanje in biološka uporabnost med eno in drugo obliko razlikujejo. Zato je treba upoštevati specifična priporočila za odmerke za vsako posamezno obliko. **NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA:** Zdravilo se izdaja le na recept. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** Junij 2019 (SI-0666). **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švedska. Dodatne informacije so na voljo pri podjetju AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, 1000 Ljubljana, telefon: 01/51 35 600. Prosimo, da pred predpisovanjem preberete celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Ovariektomija pri bolnicah z rakom dojk pogled onkologa

Dr. Mojca Humar, dr.med.
Vipolže, 29.11.2019

1

Premenopavzalne ženske

- Agresivnejši tumorji (genetika)
- Bolj napredoval rak dojk
- Slabša prognoza

Anders CK, et al. J Clin Oncol 2008;26:3324-3330

2

Rak dojk

3

TEXT in SOFT študiji

TEXT
Premenopavzalne ženske
HR+ RD
≤ 12 tednov po KRG
(N = 2672; FU: 5.6 let)

SOFT
Premenopavzalne ženske
HR+ RD
≤ 12 tednov po KRG
(če brez KT) ali
≤ 8 mesecev po KT
(N = 3066; FU: 5.6 let)

Skupna analiza
Tamoksifen + OFS*
(n = 2344)
Eksemestan + OFS*
(n = 2346)

*OFS
▪ TEXT: triptorelin 3.75 mg IM/28 dni 6 mesecev, nato možnost KRG/RT blokade
▪ SOFT: možnost izbire

Paganí O, et al. ASCO 2014. Abstract LBA1.

4

SABCS 2017: 8-letni FU SOFT in TEXT študij

- DFS: T vs T+OFS vs T+EXE (78.9% vs. 83.2% vs. 85.9%), $P = .009$
- Dobrobit največja pri visoko rizičnih bolnicah (<35 let/pri tumorjih, kjer je indicirana KT)
- Brez statistično pomembne razlike med T+OFS in EXE+OFS



5

Ovariektomija da ali ne: to je zdaj vprašanje

OVARIEKTOMIJA

- Zanesljiva pomenopavza
- Stroškovno učinkovita
- Enkraten 15 min poseg
- ↓ tveganje za rak jajčnikov pri genetski obremenjenosti



KEMIČNA ZAVORA JAJČNIKOV

- Reverzibilna
- Dražja
- Nujne redne aplikacije
- Načrtovanje družine
- Zanesljivost blokade?

PREZGODNJA MENOPAVALA: ↑ smrtnost (KV zapleti, osteoporozna, večje tveganje za rak pljuč in črevesja)

6

Prava odločitev je produkt zaupanja med pacientko in zdravnikom ob ustrezni znanstveni podpori.



Hvala!

7



vsak dan
Verzenios
abemaciclib
dvakrat na dan

EDINI

zaviralec CDK4 & 6, ki se jemlje

NEPREKINJENO VSAK DAN, 2x NA DAN^{1, 2, 3}

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

IME ZDRAVILA: Verzenios 50 mg/100 mg/150 mg filmsko obložene tablete **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg/100 mg/150 mg abemacicliba. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg/28 mg/42 mg laktoze (v obliki monohidrata). **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Verzenios je indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim, na hormonske receptorje (HR – *Hormone Receptor*) pozitivnim in na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 – *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) negativnim rakom dojk v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom kot začetnim endokrinim zdravljenjem ali pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje. Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadoliberina (LHRH – *Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*). **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje z zdravilom Verzenios mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. **Zdravilo Verzenios v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem:** Priporočeni odmerek abemacicliba je 150 mg dvakrat na dan, kadar se uporablja v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. Zdravilo Verzenios je treba jemati, dokler ima bolnica od zdravljenja klinično korist ali do pojavnega nesprejemljive toksičnosti. Če bolnica bruha ali izpusti odmerek zdravila Verzenios, ji je treba naročiti, da naj naslednji odmerek vzame ob predvidenem času; dodatnega odmerka ne sme vzeti. Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva prekinitve in/ali zmanjšanje odmerka. Zdravljenje z abemaciclibom prekinite v primeru povišanja vrednosti AST in/ali ALT >3 x ZMN SKUPAJ s celokupnim bilirubinom > 2,0 x ZMN v odsotnosti holestaze. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati. Če se uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba znižati na 100 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 100 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasnemu dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba dodatno znižati na 50 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 50 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasnemu dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba nadaljevati ob natančnem spremljanju znakov toksičnosti. Alternativno je mogoče odmerek abemacicliba znižati na 50 mg enkrat na dan ali prekiniti dajanje abemacicliba. Če je uporaba zaviralca CYP3A4 prekinjena, je treba odmerek abemacicliba povečati na odmerek, kakršen je bil pred uvedbo zaviralca CYP3A4 (po 3–5 razpolovnih časih zaviralca CYP3A4). Prilaganje odmerka glede na starost in pri bolnicah z blago ali zmerno ledvično okvaro ter z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) jetrno okvaro ni potrebno. Pri dajanju abemacicliba bolnicam s hudo ledvično okvaro sta potrebna previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti. **Način uporabe:** Zdravilo Verzenios je

Reference:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Verzenios. Datum zadnje revizije besedila: 21.10.2019. **2.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance. Dostop preverjen 15.10.2019. **3.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. Dostop preverjen 15.10.2019.

Pomembno: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. Pred predpisovanjem zdravila Verzenios si preberite zadnji veljavni Povzetek glavnih značilnosti zdravil. Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>

namenjeno za peroralno uporabo. Odmerek se lahko vzame s hrano ali brez nje. Zdravilo se ne sme jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Bolnice naj odmerke vzamejo vsak dan ob približno istem času. Tableto je treba zaužiti celo (bolnice je pred zaužitjem ne smejo gristi, drobiti ali deliti). **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pri bolnicah, ki so prejemale abemaciclib, so poročali o nevtropeniji, o večji pogostosti okužb kot pri bolnicah, zdravljenih s placebom in endokrinim zdravljenjem, o povečanih vrednostih ALT in AST. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi nevtropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmerek. Bolnice je treba spremljati za znake in simptome globoke venske tromboze in pljučne embolije ter jih zdraviti, kot je medicinsko utemeljeno. Glede na povečanje vrednosti ALT ali AST je mogoče potrebna prilagoditev odmerka. Driska je najpogostejši neželeni učinek. Bolnice je treba ob prvem znaku tekočega blata začeti zdraviti z antidiaroi, kot je loperamid, povečati vnos peroralnih tekočin in obvestiti zdravnika. Sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Bolnice z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, popolno pomanjkanje laktaze ali malapsorpcija glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Abemaciclib se primarno presnavlja s CYP3A4. Sočasna uporaba abemacicliba in zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo abemacicliba. Uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 sočasno z abemaciclibom se je treba izogibati. Če je močne zaviralce CYP3A4 treba dajati sočasno, je treba odmerek abemacicliba zmanjšati, nato pa bolnico skrbno spremljati glede toksičnosti. Pri bolnicah, zdravljenih z zmernimi ali šibkimi zaviralci CYP3A4, ni potrebno prilaganje odmerka, vendar jih je treba skrbno spremljati za znake toksičnosti. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (vključno, vendar ne omejeno na: karbamazepin, fenitoin, rifampicin in šentjanževko) se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Abemaciclib in njegovi glavni aktivni presnovki zavirajo prenašalce v ledvicah, in sicer kationski organski prenašalec 2 (OCT2) ter prenašalca MATE1. *In vivo* lahko pride do medsebojnega delovanja abemacicliba in klinično pomembnih substratov teh prenašalcev, kot je dofetilid ali kreatinin. Trenutno ni znano, ali lahko abemaciclib zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov, zato se ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, svetuje, da hkrati uporabljajo tudi mehansko metodo. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki so driska, okužbe, nevtropenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita. **Zelo pogosti:** okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, driska, bruhanje, navzea, zmanjšanje apetita, disgevgzija, omotica, alopecija, pruritus, izpuščaji, utrujenost, pireksija, povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze. **Pogosti:** limfopenija, povečano solzenje, venska tromboembolija, suha koža, mišična šibkost. **Občasni:** febrilna nevtropenija. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nizozemska. **Datum prve odobritve dovoljenja za promet:** 27. september 2018 **Datum zadnje revizije besedila:** 21.10.2019 **Režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

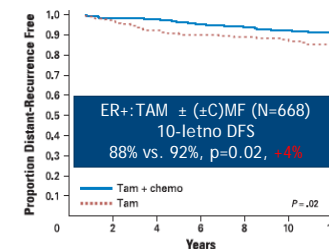
Multigeniski podpisi pri obravnavi bolnic z zgodnji HR+Her-2- rakom dojke

Tanja Ovčariček, dr.med
November 2019

1

Hormonsko odvisen, HER-2 negativen zgodnji rak dojke

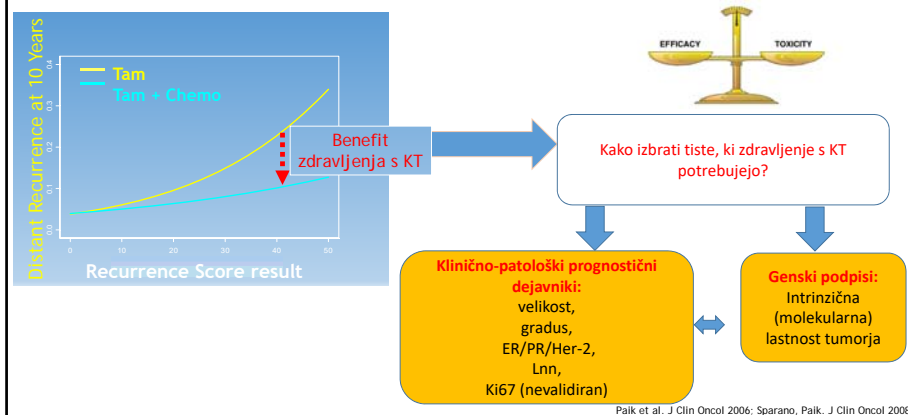
- ER+HER2 negativen rak dojke: 70-75%
- Heterogena bolezen: luminal A+ luminal B
- Klinične raziskave in metaanaliza potrdile dobrobit dodatka KT k HT v dopolnilnem zdravljenju



Paik et al. N Eng J Med 2004; Paik et al. J Clin Oncol 2006; Sparano, Paik. J Clin Oncol 2008

2

Velik delež bolnic s ER+Her-2 neg. zgodnjim rakom dojke nima dobrobiti od zdravljenja z dopolnilno KT



3

Genski podpisi: biologija tumorja

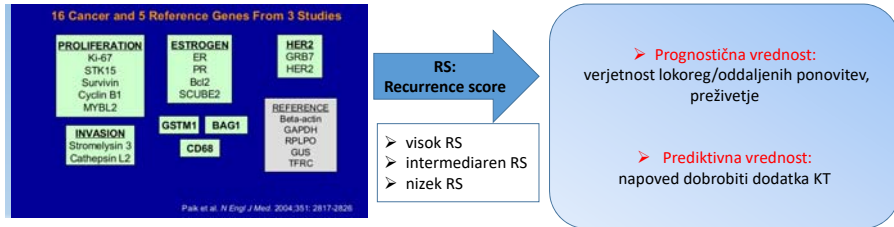
- S pomočjo računalniških/matematičnih algoritmov so izbrani geni, ki so vključeni v genske podpise na osnovi razlike v ekspresiji genov med fenotipsko prognostično različnimi tumorji (dobra vs slaba prognoza)

TEST	ASCO	NCCN	ESMO*	St Gallen Group*	EGTM
Oncotype DX	Ln -, strong	Ln -, 1 Ln +, 2A	IB	yes	Ln +/-
MammaPrint	Ln -, strong Ln +, moderate	Ln +/-, 1	IB	yes	Ln +/-
PAM50	Ln -, moderate	Ln +/-, 2A	IB	yes	Ln +/-
EndoPredict	Ln -, moderate	Ln +/-, 2A	IB	yes	Ln +/-
BCI	Ln -, moderate	Ln NR, 2A	no	yes	Ln -

- Validacija za prognostifikacijo v kliničnih raziskavah

4

OncotypeDX



5

OncotypeDx:ER+HER-2-Inn-

Validacija na 2 prospektivnih raziskavah ER+HER-2neg, negativne pazd. Bezgavke:

- Prognostična vrednost (B-14 raziskava - tamoxifen): nizek riziko ponovitve, če je RS nizek
- Prediktivna vrednost (B-20 study – tam ± CMF): velik benefit KT, če je RS: visok

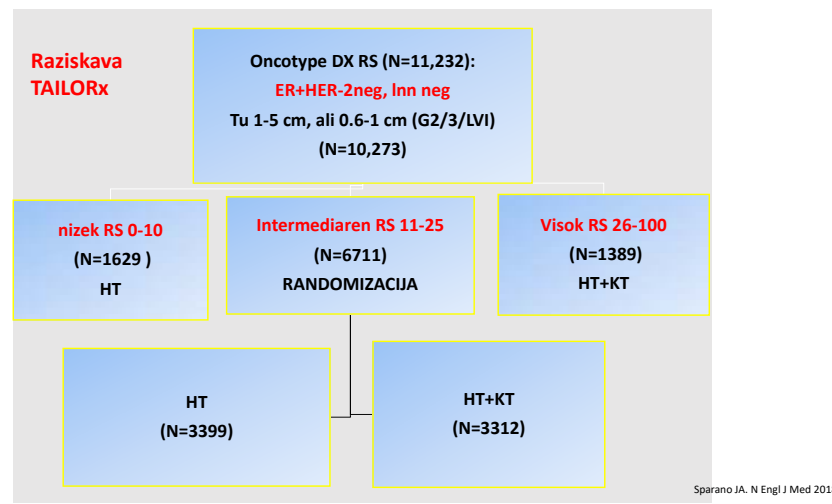


B-20	RS	Bolniki	10-year DFS (%)		Ponovitev ob dodatku KT		
			No.	%	Tam	Tam+Chemo	HR
0-10	177	27	98	95	1.788	0.360 to 8.868	0.471
11-25	279	43	95	94	0.755	0.313 to 1.824	0.531
26-100	195	30	63	88	0.285	0.148 to 0.551	<0.0001

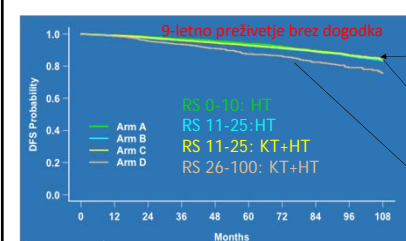
Paik et al. N Engl J Med 2004; Paik et al. J Clin Oncol 2006, Sparano, Paik. J Clin Oncol 2008

6

Raziskava TAILORx

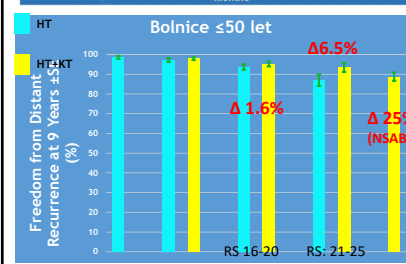


7



RS	Roka B HT	Roka C HT+KT
11-25	83.3%	84.3%
IDFS	94.5%	95.0%
RFI	92.2%	92.9%
OS	93.9%	93.8%

≤ 1% razlike

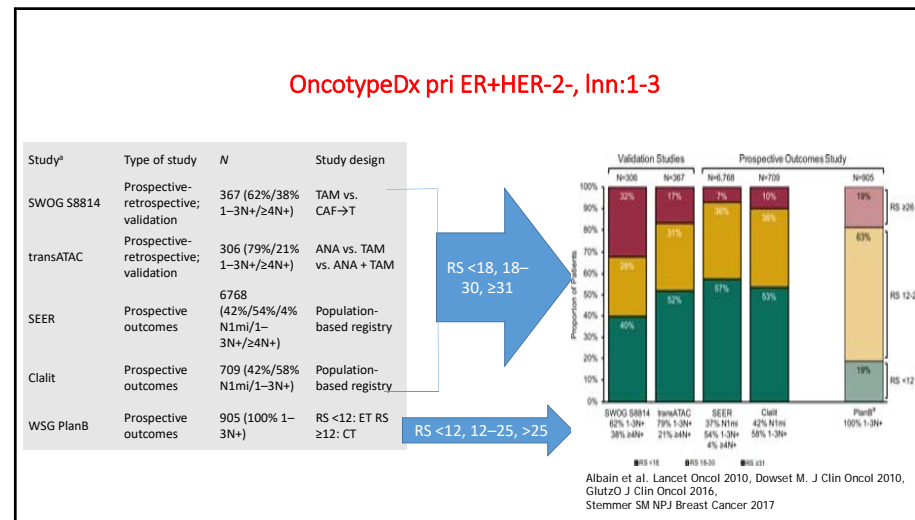


- Zdravljenje s HT ni inferiorno zdravljenju s HT+KT v celotni skupini bolnic s RS 11-25
- Signifikantna interakcija med kemoterapijo in starostjo v intermediarni skupini (RS: 16-25): prediktivna vrednost za napoved odgovora na KT, razlike največje v RS:21-25

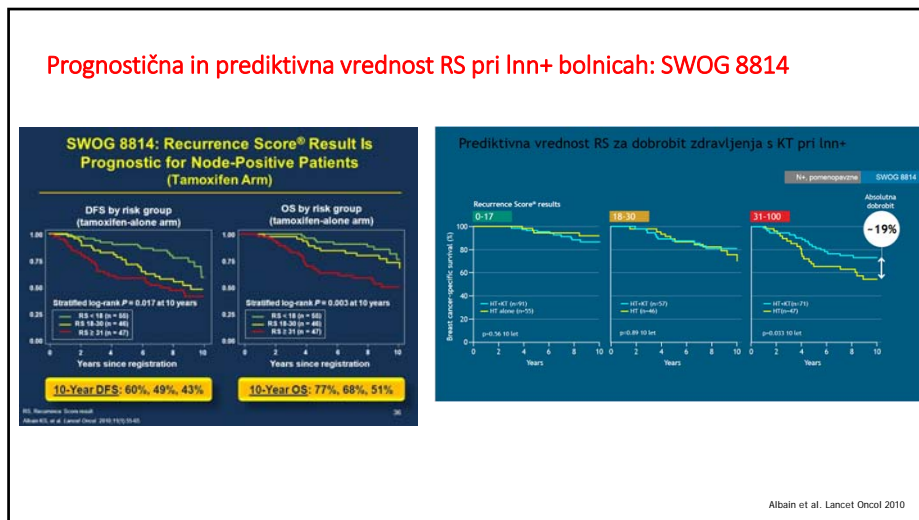
8

		RS	
		0-25	26-100
Klinični riziko (nizek: g1+tu<3cm, g2 in tu<2 cm in g3 in tu <1cm)	nizek (n=6615)	91%	9% (n=589)
	visok (n=2812)	73% (n=2042)	27%
		pretretirani	
		Klinični riziko	
		nizek	visok
RS	0-25 (n=8068)	75%	25% (n=2042)
	26-100 (n=1359)	43% (n=589)	57%
		podtretirani	

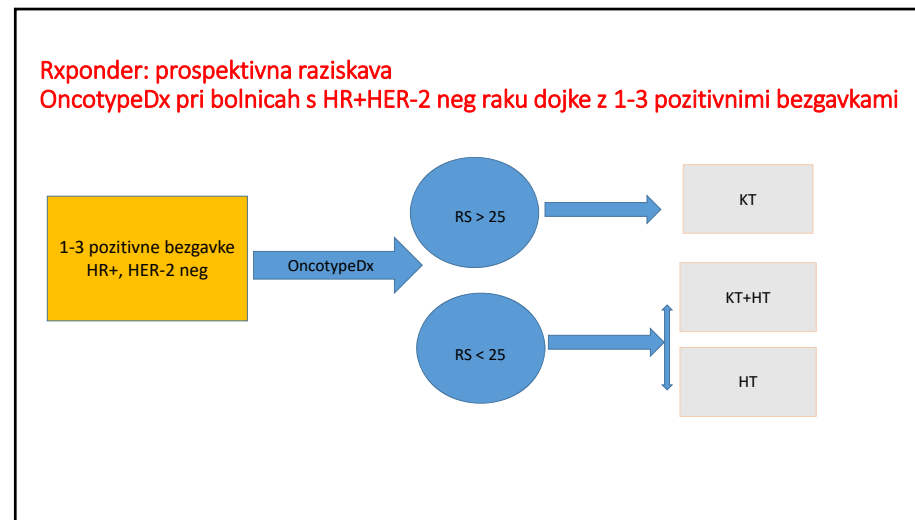
9



10



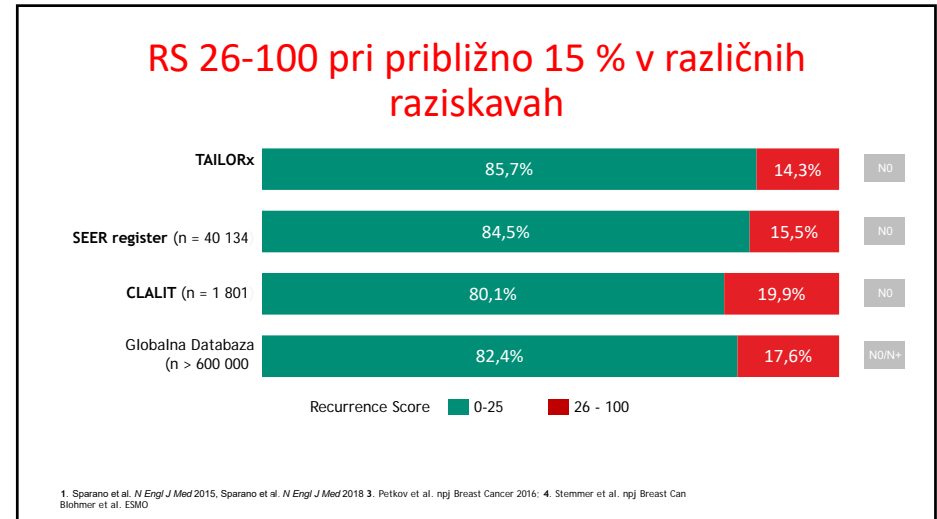
11



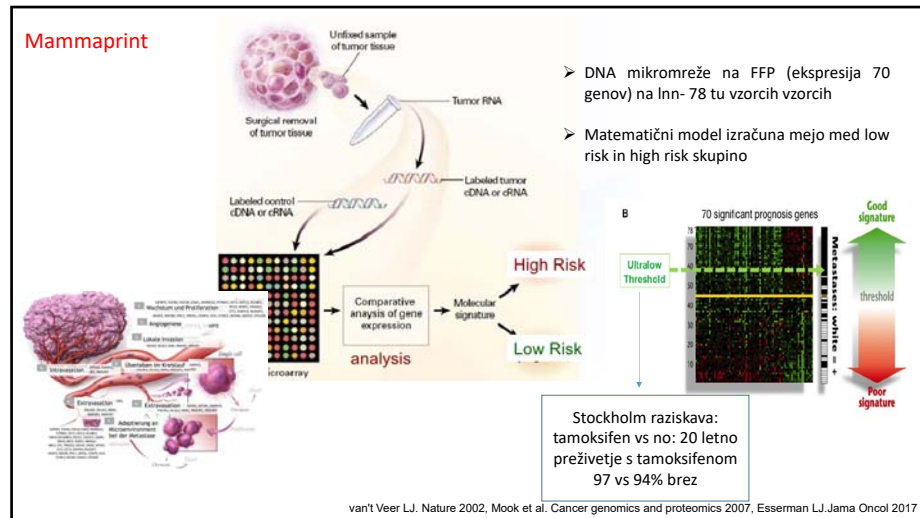
12



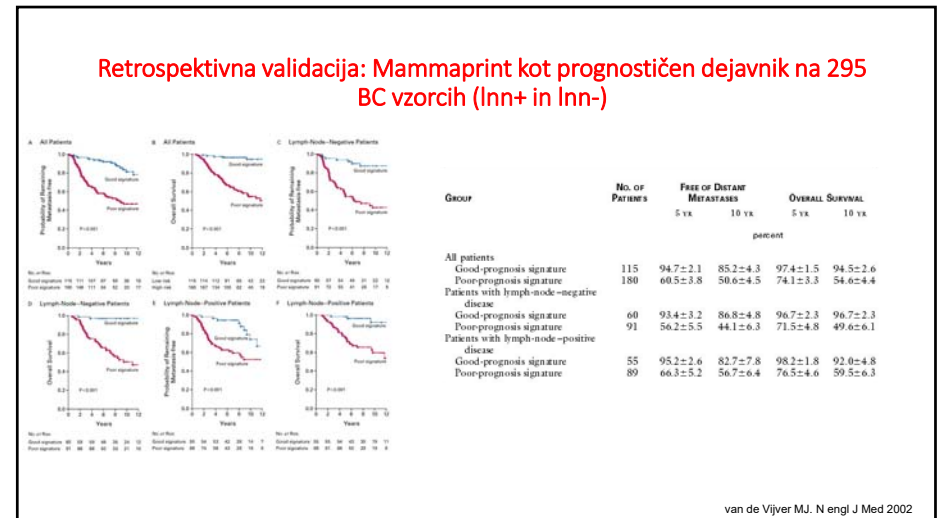
13



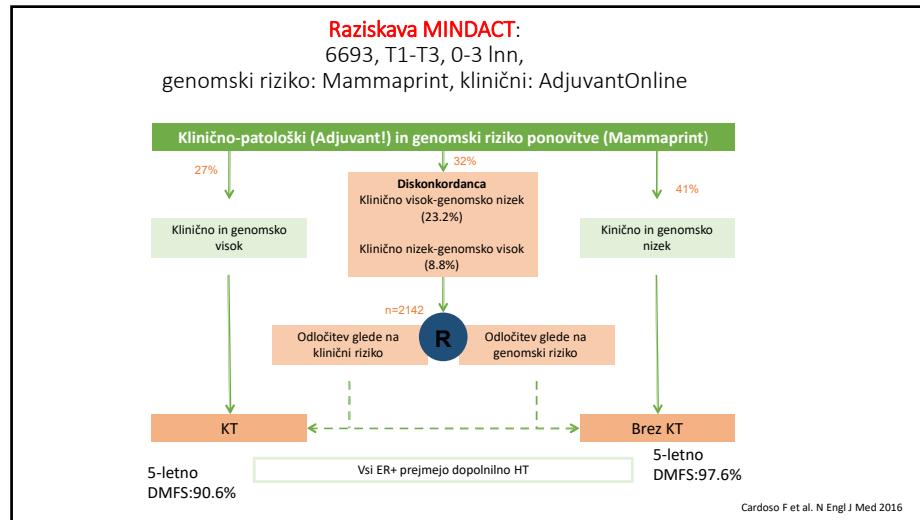
14



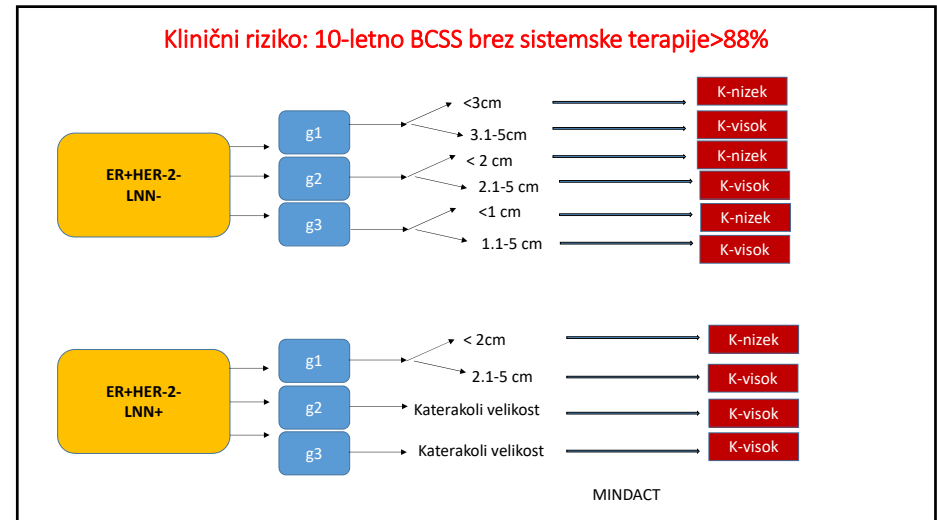
15



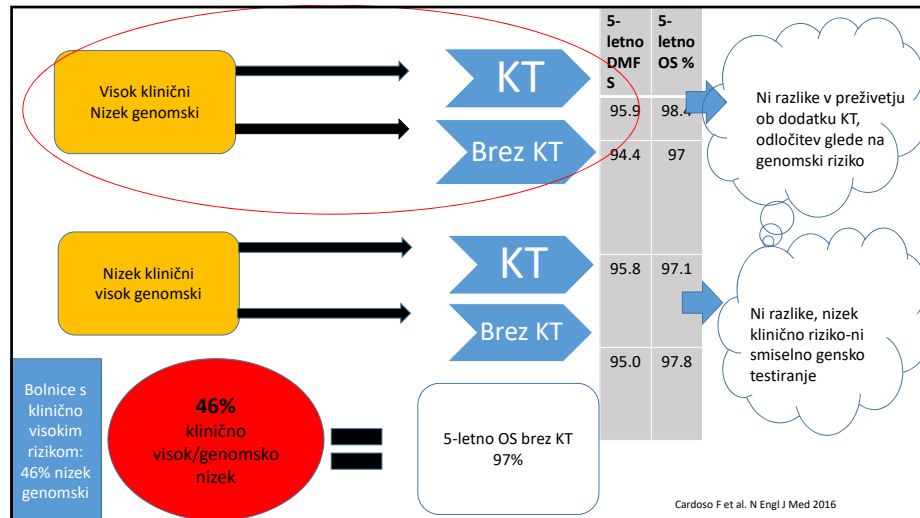
16



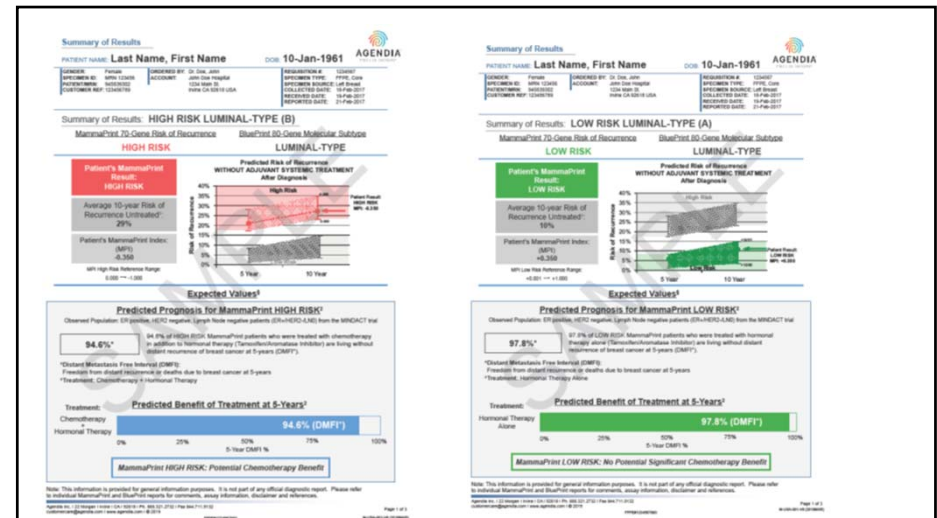
17



18



19



20

ZAKLJUČEK: kdaj se odločamo za genski podpis?

- ER+HER-2- zgodnji rak dojke In negativne ali 1-3 pozitivne
- klinično-patološke značilnosti ne zadostujejo ali so prognostično „mejne“ (npr. G2 tumorji)



VEČ KOT SAMO PREŽIVETJE

HALAVEN® eribulin, 0,44 mg/ml raztopina za injiciranje PRI METASTATSKEM RAKU DOJKE

Zdravilo Halaven® je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki je napredoval po vsaj enem režimu kemoterapije za napredovalo bolezen. Predhodna zdravljenja morajo vključevati antraciklin in taksan, bodisi kot adjuvantno zdravljenje ali za zdravljenje metastatskega raka dojke, razen če to zdravljenje za bolnika ni bilo primerno.¹

Skrajšan SmPC pripravljen po SmPC

IME ZDRAVILA: HALAVEN 0,44 mg/ml raztopina za injiciranje

KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA: En mililiter vsebuje 0,44 mg eribulina v obliki eribulinijevega mesilata. Ena 2 ml viala vsebuje količino eribulinijevega mesilata, ki ustreza 0,88 mg eribulina. Ena 3 ml viala vsebuje količino eribulinijevega mesilata, ki ustreza 1,32 mg eribulina. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Zdravilo HALAVEN je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki je napredoval po vsaj enem režimu kemoterapije za napredovalo bolezen. Predhodna zdravljenja morajo vključevati antraciklin in taksan, bodisi kot adjuvantno zdravljenje ali za zdravljenje metastatskega raka dojke, razen če to zdravljenje za bolnika ni bilo primerno.

Zdravilo HALAVEN je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim liposarkomom, ki so predhodno prešli zdravljenje, ki vsebuje antraciklin (razen če ni bilo primerno) za napredovalo ali metastatsko bolezen. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Priporočeni odmerek eribulina v obliki raztopine, pripravljene za uporabo, je 1,23 mg/m² in se daje intravensko v obliki 2- do 5-minutne infuzije 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla. Zdravilo HALAVEN je namenjeno za intravensko uporabo. Odmerek se lahko razredi z do 100 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje. Ne sme se ga redčiti v 5-odstotni infuzijski raztopini glukoze. Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte SmPC. Pred dajanjem se prepričajte, da obstaja dober periferni venski dostop ali prehodna centralna linija. Ni znakov, da bi eribulinjev mesilat povzročal mehurje ali dražlj. V primeru ekstravazacije mora biti zdravljenje simptomatsko. Za informacije glede ranjavnosti s citotoksičnimi zdravili glejte SmPC. **POVZETEK NEŽELENIH UČINKOV:** Neželeni učinek, o katerem najpogosteje poročajo v zvezi z zdravilom HALAVEN, je supresija kostnega mozga, ki se kaže kot nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija s pridruženimi okužbami. Poročali so tudi o novem začetku ali poslabšanju že obstoječe periferne nevropatije. Med neželenimi učinki, o katerih poročajo, je toksičnost za prebavila, ki se kaže kot anoreksija, navzea, bruhanje, driska, zaprtost in stomatitis. Med drugimi neželenimi učinki so utrujenost, alopecija, zvečani jetrni encimi, sepsa in mišičnoskeletni bolečinski sindrom. **PREVIDNOSTNI UKREPI IN OPOZORILA: Hematologija:** Mielosupresija je odvisna od odmerka in se primarno kaže kot nevtropenija. Pri vseh bolnikih je treba pred vsakim odmerkom eribulina opraviti pregled celotne krvne slike. Zdravljenje z eribulinom se lahko uvede le pri bolnikih z vrednostmi ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ in s trombociti $> 100 \times 10^9/l$. Febrilna nevtropenija se je pojavila pri $< 5\%$ bolnikov, zdravljenih z eribulinom. Bolnike, pri katerih se pojavijo febrilna nevtropenija, huda nevtropenija ali trombocitopenija, je treba zdraviti v skladu s priporočili v SmPC. Pri bolnikih z alanin-aminotransferazo (ALT) ali aspartat-aminotransferazo (AST) $> 3 \times$ zgornja meja normale (ULN-upper limit of normal) je bila incidenca nevtropenije 4. stopnje in febrilne nevtropenije višja. Čeprav je podatkov malo, je tudi pri bolnikih z bilirubinom $> 1,5 \times$ zgornja meja normale incidenca nevtropenije 4. stopnje in febrilne nevtropenije višja. Poročali so o smrtnih primerih febrilne nevtropenije, nevtropenične seapse, seapse in septičnega šoka. Hudo nevtropenijo lahko zdravnik zdravi z uporabo granulocitne kolonije stimulirajočega faktorja (G-CSF-granulocyte colony-stimulating factor) ali enakovrednim zdravilom po presoji zdravnika v skladu z ustreznimi smernicami. **Periferna nevropatija:** Bolnike je treba skrbno nadzirati za znake periferne motorične in senzorične nevropatije. Pri razvoju hude periferne nevrotoksičnosti je treba odmerek prestatiti ali zmanjšati. V kliničnih preskušanjih so bili bolniki z obstoječo nevropatijo več kot 2. stopnje izključeni. Pri bolnikih z obstoječo nevropatijo 1. ali 2. stopnje se simptomi niso razvili prej ali se poslabšali kot pri tistih bolnikih, ki ob vstopu v preskušanje niso imeli tega stanja. **Podaljšanje QT intervala:** V nekontrolirani, odprti študiji z EKG so pri 26 bolnikih 8. dan opažali podaljšanje QT intervala, neodvisno od odmerka eribulina, pri čemer 1. dan niso opažali nikakršnega podaljšanja QT intervala. Če začne zdravljenje pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, z bradikardijami ali s sočasnim zdravljenjem z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT, vključno z antiaritmiki razreda Ia in III, in z elektrolitskimi motnjami, je priporočljivo spremljanje EKG. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom HALAVEN je treba popraviti hipokallemijo, hipokalciemijo in hipomagnezijo in te elektrolite je treba občasno kontrolirati med zdravljenjem. Eribulina ne smemo dajati bolnikom s prirojenim sindromom dolgega intervala QT. **KONTRAINDIKACIJE IN INTERAKCIJE:** Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v SmPC. Dojenje. Medsebojno delovanje zdravil se z zaviralci in induktori CYP3A4 ne pričakuje. Ketokonazol, zaviralec CYP3A4 in P-gliko-proteina (Pgp), in rifampicin, induktor CYP3A4, nista vplivala na izpostavljenost eribulinu (AUC in C_{max}). Podatki in vitro kažejo, da je eribulin blag inhibitor pomembnega encima CYP3A4, ki presnavlja zdravila. Podatki in vivo niso na voljo. Priporočljiva je previdnost in spremljanje glede neželenih učinkov, kadar sočasno uporabljamo snovi, ki imajo ozko terapevtsko okno in se odstranjujejo iz telesa predvsem s presnovo preko CYP3A4 (npr. alfentanil, ciklosporin, ciklosporin, ergotamin, fentanil, pimizid, kinidin, sirolimus, takrolimus). Eribulin ne zavira CYP encimov CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ali 2E1 v pomembnih kliničnih koncentracijah. Eribulin v pomembnih kliničnih koncentracijah ni zaviral aktivnosti, ki jo posredujejo prenašalci BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 in OATP1B3. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** Eisai GmbH, Lyoner Straße 36, 60528 Frankfurt am Main, e-mail: medinfo_de@eisai.net

Nemčija. NAČIN IN REŽIM PREDPISOVANJA TER IZDAJE ZDRAVILA: H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST! Celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila je na voljo pri strokovnih sodelavcih, sedežu družbe Ewopharma d.o.o. ter internetni strani EMA. V Sloveniji zastopa: Ewopharma d.o.o., Cesta 24. junija 23, 1231 Lj - Črnuče.

Privacy notice: Za več informacij o tem, kako podjetje Ewopharma obdeluje osebne podatke, obiščite spletno stran <https://www.ewopharma.si/politika-zasebnosti/>

Neželeno učinke je potrebno poročati. Obrazce in informacije najdete na: <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelelih-ucinkih-zdravil/>.

Datum priprave informacije: januar 2019

¹Referenca: SmPC zdravila Halaven

Predstavitev rezultatov genskih testiranj ONCOTYPE DX[®] in MAMMAPRINT[®]

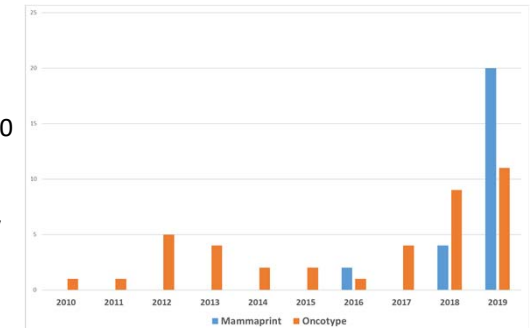
Doc. dr. Mirjana Rajer, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

Mentorstvo: dr. Simona Borštnar, dr. med in Tanja Ovčariček, dr. med

1

Osnovni podatki

- N=66
- MAMMAPRINT n=26 (39,4%), ONCOTYPE n=40 (60,6%)
- Obdobje izvedbe med 4-11-2010 in 23-10-2019
- Izločenih 5 primerov zaradi manjkajočih osnovnih podatkov ali podvojitve (ni všteto v 66)



2

Rezultati testov

- Visoko tveganje v 28,8% primerov, delež med testoma podoben (27,5% O vs 30,8% M)

Rezultat testa	Mammaprint	Oncotype	Skupaj
high risk	8	11	19
low risk	18	29	47
Skupaj	26	40	66

3

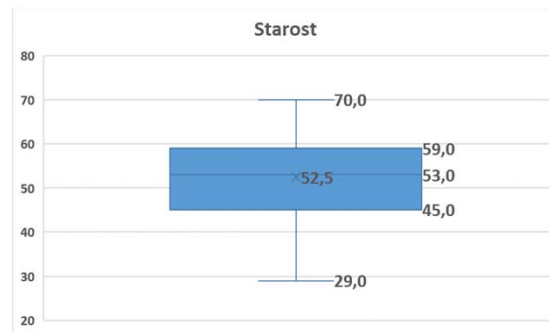
Genetsko vs klinično tveganje

Genetsko vs Klinično tveganje	Kl. nizko	Kl. visoko	Skupaj
GENETSKO nizko	18	29	47
GENETSKO visoko	5	14	19
Skupaj	23	43	66

4

Opisne statistike

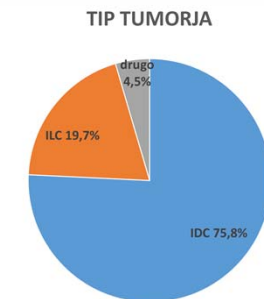
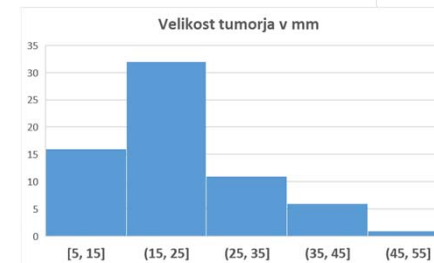
- STAROST: povprečje 52,5 let, razpon (29 – 70)
- MENOPAVALNI STATUS: 45,5% pre, 54,5% peri/po



5

Značilnosti tumorja

- IDC 75,8%, ILC 19,7%, drugo (n=3; 2x mucinozni, invazivni mikropapilarni)
- GRADUS: 1 (6%), 2 (74%), 3 (20%)
- VELIKOST: med 5 in 50mm



6

Značilnosti tumorja (2)

- **MITOZE:** 1 – 51,5%, 2 – 39,4%, 3 – 9,1%
- **ER:** vsi pozitivni, 50% ali več
- **PR:** pri 4 vrednost „0%“, dodatnih 8 med 1-5%, ostali 10% ali več
- **MIB-1:**
 - Meja PREDICT: 23 (=34,8%) vrednost 10% ali manj; 43 (=65,2%) nad mejo
 - Meja 14%: distribucija enaka kot PREDICT, ker ni vrednosti med 10 in 15
- **HER-2:** le 1 primer pozitiven, test delan na izrecno željo pacientke
- **LVI:** NE 63,6%, DA 30,3%, neznano 6,1%
- **LIMFOCITNA INFILTRACIJA:** NE 72,7%, DA 21,2% (največ blaga – 10,6%), neznano 6,1%
- **BEZGAVKE:** 47% brez pozitivnih, 53% z eno ali več (1 – 42,4%, 2 – 6,1%, 3 – 4,5%)

7

Zdravljenje

- **Adj. KT:** da – 35% (število ciklov med 1 in 16)
- **HT - tip:** največji delež tamoksifen, sledi AI; 3 bolnice še niso prejele HT, ker še prejemajo KT
- **HT – trajanje:** od 66 pacientk 3 še niso prejele HT (KT v teku), od preostalih 63 jih je le 9 (7 tamoksifen, 2 AI) že zaključilo s HT (povprečen čas 5,2 leti, med 4 in 7,5 let)

Vrsta HT	Število	Delež
Tamoksifen	29	46,0%
AI	17	27,0%
AI + zolendronska kislina	7	11,1%
Tamoksifen + Goserelin	4	6,3%
AI + goserelin	3	4,8%
Tamoksifen / AI	3	4,8%

8

Zdravljenje - KT

- 35% (število ciklov med 1 in 16)
- GENSKI TESTI: vse visoko rizične so dobile KT, poleg manjšega števila (4) nizko rizičnih
- KLINIČNO TVEGANJE: tudi primeri ocenjeni kot visoko tvegani, ki niso dobili KT

	KT DA	KT NE	Skupaj
high risk	19	0	19
low risk	4	43	47
Skupaj	23	43	66

Klinično tveganje	KT da	KT ne	Skupaj
nizko	7	16	23
visoko	16	27	43
Skupaj	23	43	66

9

Rezultati zdravljenja

- Po podatkih v času priprave analize **vse pacientke žive**
- **Relaps bolezni le pri 2** – oddaljen
- Pri kar **83% primerov (n=55)** je bila **odločitev glede poteka zdravljenja sprejeta s pomočjo testa**; pri preostalih 11 je bila odločitev na podlagi klinike (n=7) ali kombinacije obojega (n=4)

10

Pregled izidov testov glede na spremenljivke

- **Nobene statistično značilne razlike med „low risk“ in „high risk“** skupino glede na **starost** (P=0.810), **velikost tumorja** (P=0.932) in pozitivne **bezgavke** (P=0.458) (N=66, test = Mann-Whitney U)
- Ravno tako **ni značilne razlike** glede **menopavzalnega statusa** (P=0.150) ali **gradusa** (P=0.083) (N=66, test = Pearson hi-kvadrat)
- **Značilna pa je razlika glede MIB-1** (meja 14) – P=0.039 (N=66, test = Pearson hi-kvadrat)
- Druge statistične primerjave niso smiselne zaradi razporeditve podatkov (npr. PR – le 4 negativne vrednosti v celotnem naboru)

11

Izid testa – distribucija glede na MIB-1 in gradus

MIB-1	<14%	>14%	Skupaj
high risk	3	16	19
low risk	20	27	47
Skupaj	23	43	66

- MIB-1 vs izid testa – tudi statistično značilen
- GRADUS – ni statistično značilen, vendar delež III v high risk precej višji (majhen vzorec)
- MIB-1 vs GRADUS – malo visokih MIB z nizkim gradusom ter obratno

MIB-1	pod 14%	nad 14%	Skupaj	GRADUS	I	II	III	Skupaj
gradus I	3	1	4	high risk	1	11	7 (36,8%)	19
gradus II	19	30	49	low risk	3	38	6 (12,8%)	47
gradus III	1	12	13	Skupaj	4	49	13	66
Skupaj	23	43	66					

12

Navezava na model Predict

- HT so prejele, prejemajo ali bodo prejel vse pacientke, zajete v analizo.
- KT je prejelo ali prejema 35% pacientk.
- Gledano po celotnem vzorcu, je **povprečna dobrobit po Predict za skupino, ki je dejansko dobila KT 4%t (razpon 1-7), za drugo skupino pa 3,1%t (razpon 1-6).**
- Če gledamo le skupino, kjer je bila odločitev o zdravljenju sprejeta predvsem na osnovi testa, je razlika manjša (3,4%t vs 3,2%t).

13

Zaključki

- 1. Bolj pogosto smo se odločali za Oncotype; Mammaprint bolj pogosto pri pozitivnih Inn (65%), čeprav je 45% tistih, pri katerih smo se odločili za Oncotype, imelo 1-3 +Inn.
- 2. Večinoma smo vključili bolnice z g2 tumorji (74%) in velikostjo tu 15-25 mm.
- 2. Genomsko visoko tveganje ocenjeno pri 28%; podobno med obema testoma, kar je skladno z raziskavami.
- 3. 67% klinično ocenjenih kot visoko tveganih je imelo genomsko nizko tveganje.
- 4. Vse bolnice ocenjene kot genomsko visoko tvegane so prejele KT – in tudi 4 bolnice ocenjene kot genomsko nizko tvegane.

14



Hvala za vašo
pozornost!

15

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA KISQALI®

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Ime zdravila: Kisqali 200 mg filmsko obložene tablete. **Sestava:** Ena tableta vsebuje ribociklibev sukcinat v količini, ki ustreza 200 mg ribocikliba. **Indikacija:** Zdravilo Kisqali je v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali fulvestrantom indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki je hormonsko odvisen (HR pozitiven) in negativen na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2 negativen), in sicer kot začetno hormonsko zdravljenje ali pri ženskah, ki so predhodno že prejele hormonsko zdravljenje. Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavzi je treba hormonsko zdravljenje uporabljati skupaj z agonistom gonadolibarina (LHRH-luteinizirajoče hormone releasing hormone). **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Priporočeni odmerek je 600 mg (tri 200-miligramske tablete) ribocikliba 1x/dan 21 dni zaporedoma, čemur sledi 7 dni brez zdravljenja, tako da celotni cikelus traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist oz. do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Kisqali je treba uporabljati skupaj z 2,5 mg letrozola ali drugim zaviralcem aromataze ali s 500 mg fulvestranta. Zaviralec aromataze je treba jemati poravnalo 1x/dan neprekinjeno vsak 28 dni ciklusa. Fulvestrant je treba odmerjati intramuskularno 1., 15. in 29. dan ciklusa, nato pa 1x/mesečno. Za več podatkov glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zaviralec aromataze ali v perimenopavzi morajo prejemati tudi katerega od agonistov gonadolibarina v skladu z lokalno klinično prakso. Kisqali je treba jemati poravnalo 1x/dan skupaj s hrano ali brez nje. Bolniki naj vzamejo odmerek zdravila vsak dan ob približno istem času, najbolje zjutraj. Tablete je treba pogoltniti cele in se jih pred zaužitjem ne sme gristi, drobiti ali lomiti. Tableti, ki so razlomljene, zdrobljene ali kako drugače poškodovane, se ne sme zaužiti. Če bolnik po zaužitju odmerka bruha ali pozabi vzeti odmerek, na ta dan ne sme vzeti dodatnega odmerka. Naslednji predpisani odmerek mora vzeti ob običajnem času. **Prilaganje odmerka:** Obvladovanje hudih ali nesprejemljivih neželenih učinkov zdravila lahko vključuje prekinitve jemanja zdravila, znižanje odmerka ali ukinitve zdravljenja. Ob prvem zmanjšanju odmerka zmanjšamo na 400 mg/dan (dve 200-miligramski tableti), ob drugem zmanjšanju pa na 200 mg/dan (ena 200-miligramska tableta). Če bi bilo treba odmerek zmanjšati na manj kot 200 mg/dan, je treba zdravljenje ukiniti. Za priporočila glede prekinitve jemanja zdravila, zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravljenja v primerih, ko je to potrebno za obvladovanje določenih neželenih učinkov zdravila, prosimo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za prilaganje odmerkov in druge pomembne podatke v primeru toksičnega delovanja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za sočasno uporabljeni zaviralec aromataze, fulvestrant oz. agonist gonadolibarina. **Okvara ledvic:** Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilaganje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (aGFR 15 do < 30 ml/min) je priporočeno začetni odmerek 400 mg, potrebna je previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnega delovanja. **Okvara jeter:** Bolnikom z blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A) odmerka ni potrebno prilagajati. Pri bolnikih z zmerno (Child-Pugh razreda B) ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) je priporočeni začetni odmerek zdravila Kisqali 400 mg 1x/dan. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. **Starostniki:** Pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, prilaganje odmerka ni potrebno. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino, araside, sojo ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Kritična visceralna bolezen:** Učinkovitosti in varnosti ribocikliba pri bolnikih s kritično visceralo boleznijo niso proučevali. **Nevtropenija in hepatobilirarna toksičnost:** Pregled celotne krve slike in vrednosti jetrnih testov je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, nato v prvih 2 ciklusih vsaka 2 tedna, v naslednjih 4 ciklusih na začetku vsakega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. Če pride do nenormalnih vrednosti jetrnih testov stopnje ≥ 2 , so priporočene pogostejše meritve jetrnih testov. Za bolnike z zvišanjem vrednosti AST/ALT stopnje ≥ 3 ob izhodišču priporočila za odmerjanje niso dognana. Glede na to, kako močno je izražena nevtropenija ali zvišane vrednosti aminotransferaz, je morda treba odmerjanje zdravila Kisqali prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje ukiniti. **Podaljšanje intervala QT:** Pred začetkom zdravljenja je treba posneti EKG. Zdravljenje je mogoče začeti samo pri bolnikih s trajanjem intervala QTcF manj kot 450 ms. EKG je treba ponovno posneti približno 14. dan prvega ciklusa in na začetku drugega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. V primeru, da v času zdravljenja pride do podaljšanja intervala QTcF, je priporočeno pogostejše snemanje EKG. Ustrežno spremljanje koncentracij elektrolitov v serumu (vključno s koncentracijami kalija, kalcija, fosforja in magnezija) je treba izvajati pred začetkom zdravljenja, nato na začetku prvih 6 ciklusov in kasneje kot je klinično indicirano. Kakršneoli nepravilnosti je treba odpraviti pred začetkom oz. med potekom zdravljenja z zdravilom Kisqali. Uporabi zdravila Kisqali se je treba izogibati pri bolnikih s prisotnim podaljšanjem intervala QTc ali s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QTc. To vključuje bolnike s sindromom podaljšane intervala QT, z neurejenim ali pomembnim srčnim obolenjem, kar vključuje nedaven miokardni infarkt, kongestivno popuščanje srca, nestabilno angino pectoris in bradikardije ter bolnike z elektrolitskimi nepravilnostmi. Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Kisqali z zdravili, za katera je znano, da lahko podaljšajo interval QT, kot so antiaritmiki (med drugim amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin in sotalol) ter druga zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT (med drugim klorokin, halofantrin, klaritromicin, ciprofloksacin, levofloksacin, azitromicin, haloperidol, metadon, moksifloksacin, bepridil, pimozid in intravenski ondansetron). Zdravila Kisqali prav tako ni priporočeno uporabljati v kombinaciji s tamoksifenom. Če se zdravljenju z močnim zaviralcem CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek zdravila Kisqali zmanjšati na 400 mg 1x/dan. Glede na izmerjeno podaljšanje intervala QT v času zdravljenja je morda treba odmerjanje zdravila Kisqali prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje ukiniti. **Sojin lecitin:** Zdravilo vsebuje sojin lecitin. Bolniki s preobčutljivostjo na araside ali sojo ne smejo jemati zdravila Kisqali. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Pred začetkom zdravljenja je treba preveriti status nosečnosti. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj v času zdravljenja z zdravilom Kisqali in še najmanj 21 dni po prejemu zadnjega odmerka uporabljajo učinkovito kontracepcijsko metodo. Bolnice, ki jemljejo zdravilo Kisqali, ne smejo dojeti še najmanj 21 dni po prejemu zadnjega odmerka. Glede na ugotovitve študij pri živalih lahko zdravilo Kisqali zmanjša plodnost pri reprodukcijsko sposobnih moških. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Zdravilo ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, naj bodo pri vožnji in upravljanju strojev previdni, če imajo v času zdravljenja težave z utrujenostjo, omotičnostjo ali vrtoglavico. **Medesebno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** **Snovi, ki lahko zvišajo koncentracijo ribocikliba v plazmi:** Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4, med drugim klaritromicina, indinavirja, litakonazola, ketokonazola, lopinavirja, ritonavirja, nefazodonu, neflavinirja, posakonazola, sakvinavirja, telaprevirja, telitromicina, verapamilu in vorikonazolu. Za sočasno uporabo je treba razmisлити o izbiri drugih zdravil z manjšim potencialom za zavriganje CYP3A4, bolnike pa je treba spremljati glede neželenih dogodkov v povezavi z ribociklibom. Če mora bolnik sočasno z ribociklibom prejemati močan zaviralec CYP3A4, je treba odmerek zdravila Kisqali zmanjšati na 400 mg 1x/dan. Pri bolnikih, pri katerih je odmerek že zmanjšan na 400 mg/dan, je treba odmerek zmanjšati na 200 mg, pri bolnikih, pri katerih je odmerek ribocikliba že zmanjšani na 200 mg dnevno, pa je treba zdravljenje z zdravilom Kisqali prekiniti. Zaradi interindividualne variabilnosti priporočeno prilaganje odmerjanja morda ni najboljša za vse bolnike, zato je priporočeno skrbno spremljanje bolnikov glede znakov toksičnega delovanja. Če bolnik preneha jemati zdravilo, ki je močan zaviralec, je treba odmerek zdravila Kisqali prilagoditi in po najmanj 5 razpolovnih dobah močnega zaviralca CYP3A4 spet začeti z odmerkom zdravila Kisqali, ki ga je bolnik prejel pred začetkom uporabe močnega zaviralca CYP3A4. Po začetku sočasne uporabi šibkih ali zmernih zaviralcev CYP3A4 odmerka ribocikliba ni treba prilagajati, priporočeno pa je spremljanje bolnikov glede neželenih dogodkov v povezavi z ribociklibom. Bolnikom je treba naročiti, naj se izogibajo uživanju granitov in njihovega soka, ker lahko povečajo izpostavljenost ribociklibu. **Snovi, ki lahko znižajo koncentracijo ribocikliba v plazmi:** Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4 lahko zmanjša izpostavljenost zdravilu, to pa lahko predstavlja tveganje za manjšo učinkovitost zdravila. Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, med drugim fenitoina, rifampicina, karbamazepina in šentjanževke (*Hypericum perforatum*). Za sočasno uporabo je treba razmisлити o izbiri drugega zdravila, ki ne inducira oziroma ima manjši potencial za indukcijo CYP3A4. Učinka zmernega induktorja CYP3A4 na izpostavljenost ribociklibu niso proučevali. Sočasna uporaba zmernega induktorja CYP3A4 lahko privede do zmanjšane izpostavljenosti ribociklibu, to pa lahko predstavlja tveganje za manjšo učinkovitost, še posebej pri bolnikih, ki se zdravijo z ribociklibom v odmerku 400 mg ali 200 mg 1x/dan. **Snovi, na katerih koncentracijo v plazmi lahko vpliva zdravilo Kisqali:** Ribociklib je zmeren do močan zaviralec CYP3A4, zato lahko pride do interakcij z zdravili, ki so substrati oz. jih presnavlja CYP3A4, kar lahko povzroči zvišanje koncentracij sočasno uporabljenih zdravil v serumu. Pri sočasnem odmerjanju ribocikliba z drugimi zdravili je praviloma treba pregledati povzetek glavnih značilnosti drugega zdravila in poiskati priporočila za sočasno odmerjanje z zaviralci CYP3A4. Pri sočasni uporabi z občutljivimi substrati CYP3A4, ki imajo nizek terapevtski indeks, je priporočena previdnost. Pri teh substratih, med drugim pri alfentanilu, ciklosporinu, everolimusu, fentanilu, sirolimusu in takrolimusu, je v nekaterih primerih treba zmanjšati njihov odmerek, saj ribociklib lahko poveča izpostavljenost tem snovem. Izogibati se je treba sočasni uporabi ribocikliba v odmerku 600 mg skupaj z naslednjimi substrati CYP3A4: alfuzozin, amiodaron, cisaprid, pimozid, kinidin, ergotamin, dihidroergotamin, kvetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam in triazolam. Pri uporabi klinično ustrezne odmerka 600 mg je mogoče pričakovati le šibak zaviralni učinek ribocikliba na substrate CYP1A2 (< 2-kratno povečanje AUC). **Snovi, ki so substrati prenašalcev:** Vrednotenje podatkov *in vitro* raziskav kaže, da ima ribociklib potencial za zavriganje aktivnosti prenašalcev P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 in BSEP. Pri sočasnem zdravljenju s snovmi, ki so občutljivi substrati teh prenašalcev in imajo nizek terapevtski indeks, med drugim z digoksinom, pitavastatinom, pravastatinom, rosuvastatinom in metforminom, je priporočena previdnost in spremljanje bolnikov glede toksičnega delovanja. **Zdravila, ki zvišujejo pH v želodcu:** Pri populacijski farmakokinetični analizi in nekompartimentalni farmakokinetični analizi pri sočasni uporabi niso opazili sprememb v absorpciji ribocikliba. **Medesebno delovanje med ribociklibom in letrozolom oz. anastrozolom oz. fulvestrantom oz. tamoksifenom:** Med ribociklibom in letrozolom oz. anastrozolom in anastrozolom ne prihaja do medesebnega delovanja pri sočasnem odmerjanju obeh zdravil. Po podatkih iz klinične študije fulvestrant nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost ribociklibu pri sočasnem odmerjanju, po sočasnem odmerjanju ribocikliba in tamoksifena pa se je izpostavljenost tamoksifenu povečala na približno 2-kratno vrednost. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti ($\geq 1/10$); okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, zmanjšan apetit, glavobol, omotičnost, dispneja, kašelj, navzea, diareja, bruhanje, obstipacija, stomatitis, bolečine v trebuhu, alopecija, izpuščaji, pruritus, bolečine v hrbtu, utrujenost, periferne edeme, astenija, zvišana telesna temperatura, nenormalne vrednosti jetrnih testov. **Pogosti** ($\geq 1/100$ do < 1/10): limfopenija, trombocitopenija, febrilna nevtropenija, hipokalcemija, hipokalciemija, hipofosfatemija, vrtoglavica, močnejše solzenje, suhe oči, sinkopa, motnje okusjanja, dispneja, hepatotoksičnost, eritem, suha koža, vitiligo, suha usta, orofaringealna bolečina, zvišana vrednost kreatinina v krvi, podaljšan interval QT v elektrokardiogramu. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. **Dodatne informacije in literatura:** Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji, Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana. **Način/režim izdajanja zdravila:** Rlp/Spec. **Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum zadnje revizije skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila:** avgust 2019.

Literatura: 1. Im SA, Lu YS, Bardia A, in sod. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. N Engl J Med 2019; 381:307-16. 2. Slamon D, Neven P, Chia S in sod. Overall Survival Results From the Phase III MONALEESA-3 Study of Fulvestrant ± Ribociclib in Postmenopausal Patients With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. Predstavljeno na kongresu ESMO, Barcelona, 27 september - 1 oktober 2019, dostopno na povezavi <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2019-Congress/Overall-survival-OS-results-of-the-Phase-III-MONALEESA-3-trial-of-postmenopausal-patients-pts-with-ormone-receptor-positive-HR-human-epidermal-growth-factor-2-negative-HER2-advanced-breast-cancer-ABC-treated-with-fulvestrant-FUL-riboiclib> (dostopano 8.10.2019) 3. Fasching PA, Esteva FJ, Pivot X, in sod. Patient-reported outcomes in advanced breast cancer treated with ribociclib + fulvestrant: results from MONALEESA-3. Predstavljeno na: European Society for Medical Oncology Congress, October 19-23, 2018; Munich, Nemčija. 4. Harbeck N, Vazquez RV, Franke F, in sod. Ribociclib + tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2- negative advanced breast cancer: MONALEESA-7 patient-reported outcomes. Predstavljeno na: European Society for Medical Oncology Congress; 19-23 oktober 2018; Munich, Nemčija. 5. Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, in sod. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. Breast Cancer Res Treat 2018; 170: 535-45.



Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji
Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, tel.: 01 300 75 50

Datum priprave materiala: november 2019 Samo za strokovno javnost. SI-2019-KIS-048



ŽIVLJENJE*

ZDRAVILLO
KISQALI®

BREZ DROBNEGA TISKA

- je EDINI zaviralec CDK4/6 z dvema študijama z dokazi za podaljšano življenje.^{1,2}

MONALEESA-3 je bila randomizirana, dvojno-slepa, s placebom nadzorovana multicentrična raziskava faze III zdravljenja pomenopavznih žensk z napredovalim HR+ HER2- rakom dojke, ki so poleg fulvestranta prejemale še zdravilo Kisqali ali placebo v prvi ali drugi liniji zdravljenja. V raziskavo je bilo vključenih 726 bolnic, zdravilo Kisqali je prejelo 484 bolnic. V študiji je bil dosežen sekundarni cilj, dokazana je bila statistično značilna razlika med obema skupinama v dolžini preživetja bolnic. Relativno znižanje tveganja za smrt je bilo 28%.

MONALEESA-7 je bila randomizirana, dvojno-slepa, s placebom nadzorovana multicentrična klinična raziskava faze III zdravljenja premenopavznih in perimenopavznih žensk z napredovalim HR+ HER2- rakom dojke, ki so poleg endokrinega zdravljenja prejemale še zdravilo Kisqali ali placebo. V raziskavo je bilo vključenih 672 bolnic, zdravilo Kisqali je prejelo 335 bolnic. V študiji je bil dosežen sekundarni cilj, dokazana je bila statistično značilna razlika med obema skupinama v dolžini preživetja bolnic. Relativno znižanje tveganja za smrt je bilo 29%.

- izboljša ali vzdržuje kvaliteto življenja.^{3,4,5}

RAZRŠČENO

Za zdravljenje lokalno napredovelega ali metastatskega HR+ HER2- raka dojke v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom, kot začetno hormonsko zdravljenje ali pri ženskah, ki so predhodno že prejele hormonsko zdravljenje.



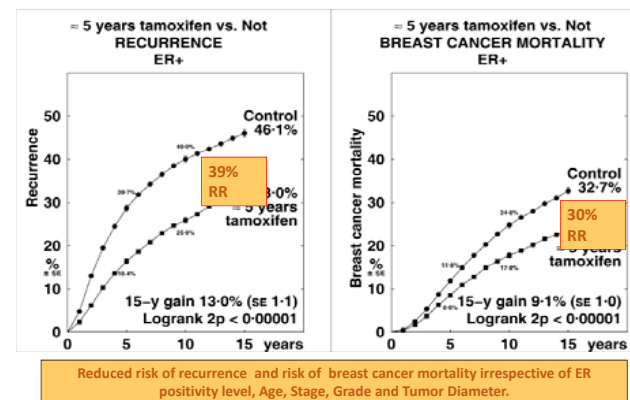
INDIKACIJE ZA PODALJŠANO HT

Marina Čakš

Dobrovo, november 2019

1

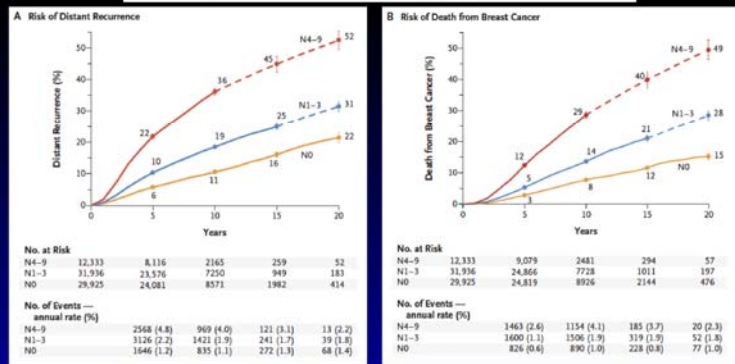
Adjuvant Tamoxifen: EBCTCG Oxford Meta-analysis (=20.000 women, = 200.000 woman-years of FU)



2

20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years

Hongchao Pan, Ph.D., Richard Gray, M.Sc., Jeremy Braybrooke, B.M., Ph.D., Christina Davies, B.M., B.Ch., Carolyn Taylor, B.M., B.Ch., Ph.D., Paul McGale, Ph.D., Richard Peto, F.R.S., Kathleen I. Pritchard, M.D., Jonas Bergh, M.D., Ph.D., Mitch Dowsett, Ph.D., and Daniel F. Hayes, M.D., for the EBCTCG^a



3

Raziskave-podaljšana HT

Year after diagnosis	Treatments										De-Facto Comparisons (years)	HR for OS	Exceeded to All Years (95% CI, %)		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				15	
Studies of tamoxifen after 5 years of tamoxifen															
ATLAS					*							5 × 10	0.75	0.891	0
ATTOM					*							5 × 10	0.76	0.881	0
Studies of AI after 5 years of tamoxifen															
MA.17					*							5 × 10	0.87	0	0
NSABP B-32					*							5 × 10	0.68	0	0
ABCSG 601					*							5 × 8	0.62	0	0
Studies of extended AI after 5 years therapy that included AI															
DATA			*									6 × 8	0.79	100	
NSABP B-42			*									5 × 10	0.85	100	
MA.17R			*									10 × 15	0.66	100	
Studies of optimal duration or dosing in years 5 to 10															
BODC 2006/08			*									7.5 × 10	0.92	88	
IDEAL			*									7 × 10	1.007	49	
ABCSG 18			*									Continuous + intermittent	1.08	81	

- Po 5. letih tamoksifena:**
- tamoksifen (pribl. 15-25% ↓ tveganje za ponovitev bolezni, učinek nastopi kasneje)
 - AI (pribl. 35% ↓ tveganje za ponovitev bolezni)

Po 5. letih AI (+/- nekaj let tamoksifena):

- AI (pribl. 20% ↓ tveganja za ponovitev bolezni)

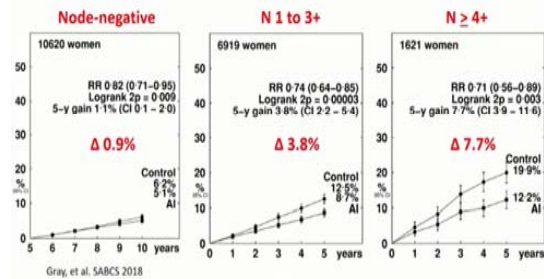
Metaanalize govorijo v prid podaljšane HT. Celokupno (še) ni dokazanega vpliva na OS.

4

Metaanalize govornjo v prid podaljšane HT. Celokupno (še) ni dokazanega vpliva na OS.

Absolutni benefit raste s številom pozitivnih bezgavk.

EBCTCG: Extended therapy benefit by N status



5

Toksičnost zdravljenja s podaljšano HT

Table 3. Pooled absolute risk of adverse events*

Trial	Cardiovascular disease		Fractures		Treatment discontinuation for AE		Second cancers		Death without recurrence	
	Absolute difference, %	NNH	Absolute difference, %	NNH	Absolute difference, %	NNH	Absolute difference, %	NNH	Absolute difference, %	NNH
ABCSG 6a, Jakesz et al. 2007 (11)	+0.26	+385	-0.29	-345	+9.83	+11	NR	NR	+0.84	+120
MA.17, Goss et al. 2005 (13)	+0.21	+477	+0.71	+141	+1.29	+78	-0.27	-371	-0.19	-527
NSABP B-33, Mamounas et al. 2008 (23)	NR	NR	+1.01	+100	NR	NR	-0.01	-10000	-0.64	+157
Dutch DATA, Tjan-Heijnen et al. 2016 (25)	+0.58	+173	+2.35	+43	+8.57	+12	+0.61	164	NR	NR
IDEAL, Blok et al. 2016 (26)	+4.14	+25	+3.22	+32	+8.29	+13	NR	NR	NR	NR
MA.17R, Goss et al. 2016 (12)	+1.82	+55	+4.64	+22	+1.75	+58	NR	NR	+0.28	+358
B-42, Mamounas et al. 2016 (24)	+0.57	+176	+0.67	+150	+3.23	+31	-0.39	-257	+0.67	+150
Weighted pooled effect	+0.82	+122	+1.39	+72	+4.82	+21	-0.16	-625	+0.27	+371

*Positive values indicate excess events with prolonged aromatase inhibitors; negative values indicate excess events with placebo/no treatment. AE = adverse event; NNH = number needed to harm; NR = not reported.

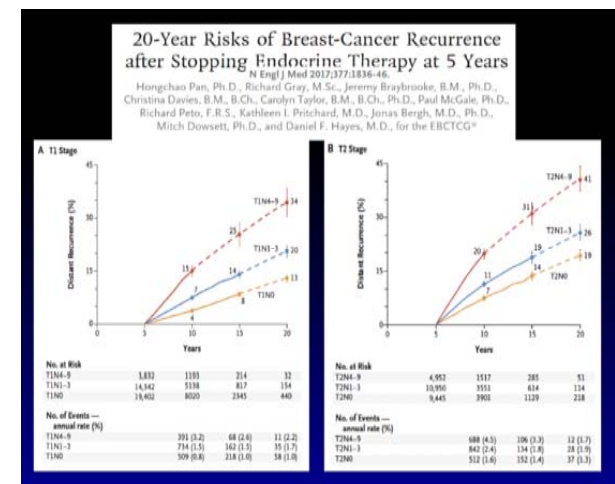
6

HR+ rak dojke

- Tveganje ponovitve bolezni vztraja tudi 20 let po postavljeni DG (navkljub 5 letnem dopolnilnem zdravljenju s HT)
- Tveganje manjše ob zdravljenju s podaljšano HT (toksičnost)
- Kateri bolniki imajo:
 - Visoko tveganje za pozno ponovitev
 - Nizko tveganje za pozno ponovitev

7

Klinično - patološki dejavniki



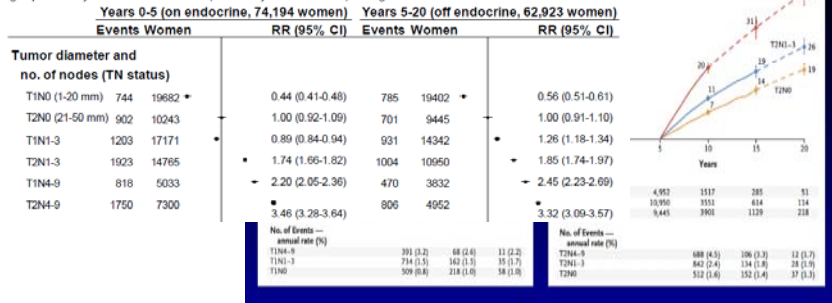
8

Klinično - patološki dejavniki

20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years

N Engl J Med 2017;377:1836-46.
 Hongchao Pan, Ph.D., Richard Gray, M.Sc., Jeremy Braybrooke, B.M., Ph.D., Christina Davies, B.M., B.Ch., Carolyn Taylor, B.M., B.Ch., Ph.D., Paul McGale, Ph.D., Richard Peto, F.R.S., Kathleen I. Pritchard, M.D., Jonas Bergh, M.D., Ph.D., for the EBCTCG*

Figure S5: Independent associations of various factors with rate ratio of distant recurrence (RR) during the 5 years of endocrine therapy and after it. 74,194 women entered at year 0 (plus some later), total 62,923 event-free and followed at year 5. Bars (and text) give 95% group-specific CIs. All RRs are stratified by treatment group. TN analyses have RR=1 for T2N0; others adjust for TN status, scaling RRs so that mean RR=1.



Klinično - patološki dejavniki

20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years

N Engl J Med 2017;377:1836-46.
 Hongchao Pan, Ph.D., Richard Gray, M.Sc., Jeremy Braybrooke, B.M., Ph.D., Christina Davies, B.M., B.Ch., Carolyn Taylor, B.M., B.Ch., Ph.D., Paul McGale, Ph.D., Richard Peto, F.R.S., Kathleen I. Pritchard, M.D., Jonas Bergh, M.D., Ph.D., Mitch Dowsett, Ph.D., and Daniel F. Hayes, M.D., for the EBCTCG*

	Years 0-5 (on endocrine, 74,194 women)		Years 5-20 (off endocrine, 62,923 women)	
	Events Women	RR (95% CI)	Events Women	RR (95% CI)
Age at diagnosis (years)				
<35	338 1585	2.18 (1.96-2.43)	114 1009	1.51 (1.26-1.83)
35-44	1288 10344	1.22 (1.15-1.29)	623 7859	1.00 (0.92-1.09)
45-54	2017 22568	0.88 (0.84-0.92)	1267 19326	0.86 (0.81-0.91)
55-64	2430 25439	0.97 (0.93-1.02)	1736 22337	1.04 (0.99-1.09)
65-74	1267 14258	0.95 (0.89-1.01)	967 12362	1.12 (1.04-1.20)
Tumor grade (differentiation)				
Low (well diff.)	337 8913	0.45 (0.41-0.50)	352 8023	0.72 (0.65-0.80)
Moderate	2434 29158	0.86 (0.83-0.90)	1575 23490	1.03 (0.98-1.08)
High	2617 17137	1.52 (1.46-1.58)	863 12077	1.12 (1.05-1.20)
Unknown grade	1952 18996		1907 19333	
Ki-67 status				
0-9%	143 3166	0.60 (0.50-0.71)	129 2796	0.86 (0.72-1.03)
10-19%	236 3379	0.90 (0.79-1.02)	167 2824	0.96 (0.82-1.12)
≥20%	391 2919	1.56 (1.40-1.74)	168 2072	1.24 (1.05-1.46)
Unknown	6570 64730		4233 55231	
Progesterone receptor status				
ER+, PgR-poor	1600 11733	1.42 (1.35-1.49)	677 8875	1.07 (0.99-1.15)
ER+, PgR+	4523 56608	0.91 (0.89-0.94)	2973 45240	0.99 (0.95-1.03)
PgR unknown	817 5853		1047 8808	

CTSS CALCULATOR: WWW.CTSS-CALCULATOR.COM

ATAC
 N=5216
 Median FUP: 9.8 years

BIG1-98
 N=8010
 Median FUP: 8.1 years

Evaluable clinical variables and distant recurrence-free at 5 years
 N=11446

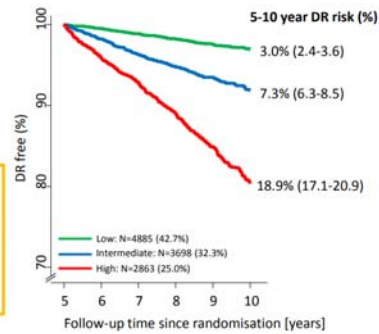
Final CTSS model:

Node: 0 = Negative, 1 = 1 positive, 2 = 2-3 positive, 3 = 4-9 positive, 4 = >9 positive

Size: Continuous (if >30 then = 30)

Grade: 1 = Grade 1, 2 = Grade 2, 3 = Grade 3

Age: Continuous



Dowsett et al., 2018, ICO

Molekularni dejavniki

	oncotype DX	Breast Cancer INDEX	prosigna	EndoPredict
Genes	21	7	46	12
Development sets	ER+, LN negative, treated with tamoxifen	ER+, LN negative/positive, treated with tamoxifen	ER+, LN negative/positive, treated with tamoxifen	ER+, HER2-, lymph-node negative/positive, treated with tamoxifen
Type	Molecular	Molecular	Combined with clinical information	Combined with clinical information
Validation studies	NSABP B-14, NSABP B-20, SWOG-8814, TransATAC	Stockholm, TransATAC, MA17	TransATAC, ABCSG-8	TransATAC, ABCSG-6, ABCSG-8, GEICAM
References	Dowsett et al., 2010 Paik et al., 2006 Paik et al., 2004	Sgrol et al., 2013 Zhang et al., 2013	Dowsett et al., 2013 Gnant et al., 2014	Dubsky et al., 2013 Buis et al., 2016 Martin et al., 2014
Endocrine treatment	Tamoxifen/Anastrozole Tamoxifen plus chemotherapy	Tamoxifen/nothing Tamoxifen/Anastrozole	Tamoxifen/Anastrozole Tamoxifen or Tamoxifen → AI	Tamoxifen/Anastrozole Tamoxifen or Tamoxifen → AI
Validation sets	Node-negative Node-positive	Node-negative	Node-negative Node-positive	Node-negative Node-positive HER2-negative

Molekularni dejavniki

JAMA Oncology | Original Investigation
Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial

Ivana Sestak, PhD; Richard Busch, PhD; Jack Czuzick, PhD; Peter Dobsky, MD; Ralf Kronenwetter, MD; Carsten Denkert, MD; Sean Ferrero, PhD; Dennis Sgroi, MD; Catherine Schnabel, PhD; Frederick L. Baehner, MD; Elizabeth Mallon, PhD; Mitch Dowsett, PhD

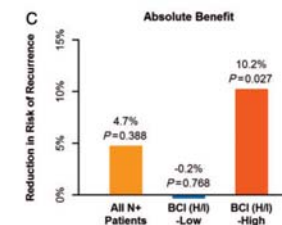
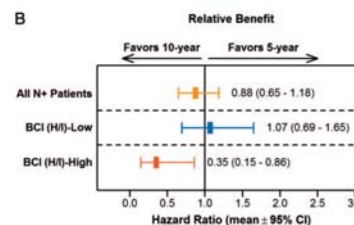
Table 3. Univariate HRs and C Indexes for All Prognostic Signatures According to Nodal Status During Years 5 to 10

Gene Signature	Patient Group		Patient Group	
	Node-Negative Disease (n = 535)	Node-Positive Disease (n = 154)	Node-Negative Disease (n = 535)	Node-Positive Disease (n = 154)
	HR (95% CI) ^a	C Index (95% CI)	HR (95% CI) ^a	C Index (95% CI)
CTS	1.95 (1.43-2.65)	0.721 (0.654-0.788)	1.61 (1.05-2.47)	0.644 (0.534-0.753)
IHC4	1.59 (1.16-2.16)	0.660 (0.576-0.745)	1.20 (0.79-1.81)	0.579 (0.460-0.697)
RS	1.46 (1.09-1.96)	0.585 (0.467-0.702)	1.24 (0.81-1.90)	0.555 (0.418-0.693)
BCI	2.30 (1.61-3.30)	0.749 (0.668-0.830)	1.60 (1.04-2.47)	0.633 (0.514-0.751)
ROR	2.77 (1.93-3.96)	0.789 (0.724-0.854)	1.65 (1.08-2.51)	0.643 (0.528-0.758)
EPclin	2.19 (1.62-2.97)	0.768 (0.701-0.835)	1.87 (1.27-2.76)	0.697 (0.594-0.799)

Abbreviations: BCI, Breast Cancer Index; CTS, Clinical Treatment Score; EPclin, EndoPredict clinical score; HR, hazard ratio; IHC4, 4-gene immunohistochemical score; ROR, risk of recurrence; RS, recurrence score.
^aAll HRs indicate a change in 1 SD.

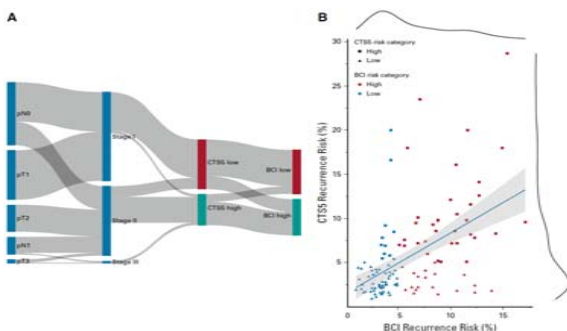
Breast Cancer Index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the Adjuvant Tamoxifen—To Offer More? (aTTom) trial

J.M.S. Bartlett^{1,2,3}, D.C. Sgroi⁴, K. Tsoumakis⁵, Y. Zhang⁶, L. Ahmed⁷, T. Piper⁸, R. Salanga⁹, E.F. Brachler¹⁰, S.J. Pitts¹¹, C.A. Schnabel¹² & D.W. Isaacs¹³



Defining Risk of Late Recurrence in Early-Stage Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Clinical Versus Molecular Tools

Julia Field, MD, PhD¹; Feroz (Feroz) Muzaffar, PhD²; Tara Santik, MD³; Andrew Salner, MD⁴; Lissa Prokhorov, MD, PhD⁵
 JCO 2019, <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01933>



Klinično - patološki dejavniki

Molekularni dejavniki

Kaj pravijo smernice oz. priporočila

- ESMO 2019:
 - Extended adjuvant therapy should be discussed with all patients, except those with a very low risk of relapse [I, A], but the optimal duration and regimen of adjuvant ET are currently unknown. There is only a minimal benefit for the use of AIs for more than 5 years [I, C].
- ASCO 2019:

Recommendation 1. Many women with node-negative breast cancer are potential candidates for and may be offered extended AI therapy for up to a total of 10 years of adjuvant endocrine treatment based on considerations of recurrence risk using established prognostic factors. However, as the recurrence risk is lower, the benefits are likely narrower for such patients. Women with low-risk node-negative tumors should not routinely be offered extended therapy.
Recommendation 2. Women with node-positive breast cancer should be offered extended AI therapy for up to a total of 10 years of adjuvant endocrine treatment.
Recommendation 3. Women who receive extended adjuvant endocrine therapy should receive no more than 10 years of total treatment.

Cilja na 2 procesa nastanka
CINV* v 1 odmerku
Zagotavlja učinkovito 5-dnevno
preprečevanje CINV¹⁻⁵



En odmerek Dvojno delovanje 5-dnevno preprečevanje¹⁻⁵

Akynzeo[®]
netupitant/palonosetron

MOČ SINERGIJE^{4,6}

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevem neželenem učinku zdravila.

Akynzeo 300 mg/0,5 mg trde kapsule (netupitant/palonosetron)

TERAPEVTSKE INDIKACIJE Pri odraslih za preprečevanje akutne in zakasnjene navzee in bruhanja, povezanih z zelo emetogeno kemoterapijo na osnovi cisplatina za zdravljenje raka ter z zmerno emetogeno kemoterapijo za zdravljenje raka. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE** Eno 300 mg/0,5 mg kapsulo je treba dati približno eno uro pred začetkom vsakega cikla kemoterapije. Trdo kapsulo je treba pogoltniti celo. Kapsulo je mogoče vzeti s hrano ali brez nje. Priporočeni peroralni odmerek deksametazona je treba ob sočasni uporabi z Akynzeom zmanjšati za približno 50 %. Prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna. Pri uporabi tega zdravila pri bolnikih, starejših od 75 let, je potrebna previdnost zaradi dolgega razpolovnega časa učinkovin in omejenih izkušenj s to populacijo. Varnost in učinkovitost Akynzea pri pediatrični populaciji nista bili dokazani. Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic predvidoma ni potrebna. Potrebno se je izogibati uporabi Akynzea pri bolnikih s končnim stadijem boleznih ledvic, ki potrebujejo hemodializo. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (stopnje 5-8 po lestvici Child-Pugh) prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (stopnja ≥ 9 po lestvici Child-Pugh) je treba Akynzeo uporabljati previdno. **KONTRAINDIKACIJE** Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, nosečnost. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI** Palonosetron lahko podaljša čas prehoda skozi debelo črevo, zato je treba bolnike z anamnezo zaprtja ali znaki subakutne zapore črevesja po dajanju zdravila spremljati. Pri uporabi antagonistov receptorjev 5-HT₃ samih ali v kombinaciji z drugimi serotonergičnimi zdravili (vključno s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)) so poročali o serotoninskem sindromu. Priporočamo ustrezno opazovanje bolnikov glede simptomov, podobnih kot pri serotoninskem sindromu. Akynzeo vsebuje antagonist receptorjev 5-HT₃, zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi z zdravili, ki podaljšujejo interval QT, ali pri

bolnikih, ki so razvili podaljšan interval QT, oziroma je verjetno, da ga bodo. Tega zdravila ne smemo uporabljati za preprečevanje navzee in bruhanja v dneh po kemoterapiji, razen v povezavi z dajanjem naslednjega cikla kemoterapije. Ne smemo ga uporabljati za zdravljenje navzee in bruhanja po kemoterapiji. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je potrebna previdnost, saj je za te bolnike na voljo malo podatkov. To zdravilo je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno peroralno prejemajo učinkovine, ki se primarno presnavljajo prek CYP3A4 in imajo ozko terapevtsko območje. Netupitant je zmeren zaviralec CYP3A4 in lahko poveča izpostavljenost kemoterapevtskim zdravilom, ki so substrati za CYP3A4, npr. docetakselu. Zaradi tega je treba bolnike spremljati glede povečane toksičnosti kemoterapevtskih zdravil, ki so substrati za CYP3A4, vključno z irinotekanom. Poleg tega lahko netupitant vpliva tudi na učinkovitost kemoterapevtskih zdravil, pri katerih je potrebna aktivacija prek presnove s CYP3A4. Akynzeo vsebuje sorbitol in saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila. Poleg tega lahko vsebuje tudi sledi lecitina, pridobljenega iz soje. Zaradi tega je treba bolnike z znano preobčutljivostjo na arašide ali sojo skrbno spremljati glede znakov alergijske reakcije. Ženske v rodni dobi ne smejo biti noseče ali zanositi med zdravljenjem z Akynzeom. Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti test nosečnosti pri vseh ženskah, ki še niso imele menopavze. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še en mesec po njem. Akynzeo je kontraindiciran med nosečnostjo. Med zdravljenjem z Akynzeom in do 1 mesec po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem. **INTERAKCIJE** Ob sočasni uporabi Akynzea z drugim zaviralcem CYP3A4 lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij netupitanta. Pri sočasni uporabi Akynzea in zdravil, ki spodbujajo delovanje CYP3A4, lahko pride do znižanja plazemskih koncentracij netupitanta, kar lahko privede do zmanjšane učinkovitosti. Akynzeo lahko zviša plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil, ki se presnavljajo prek CYP3A4. Ob sočasnem dajanju deksametazona z Akynzeom je treba peroralni odmerek deksametazona zmanjšati za približno 50 %. Ob sočasnem dajanju z Akynzeom se je izpostavljenost docetakselu in etopozidu povečala za 37 % oziroma 21 %. Pri ciklofosfamidu po sočasnem dajanju netupitanta niso opazili konsistentnih učinkov. Pri eritromicinu, midazolamu ali drugih benzodiazepinih, ki se presnavljajo prek CYP3A4 (alprazolam, triazolam), je treba ob sočasnem dajanju Akynzea upoštevati možne učinke njihovih

* CINV: Chemotherapy-induced nausea and vomiting
[Slabost in bruhanje povzročena s kemoterapijo]

1. Aapro M et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1328-33. 2. Hesketh et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-46. 3. Gralla RJ et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1333-39. 4. Rojas C et al. Eur J Pharmacol. 2014 Jan 5;722:26-37. 5. Akynzeo SmPC, april 2018. 6. Stathis M et al. Eur J Pharmacol. 2012 Aug 15; 689(1-3):25-30

zvišanih plazemskih koncentracij. Pri sočasnem dajanju Akynzea z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol) je potrebna previdnost, sočasnemu dajanju z močnimi spodbujevalci CYP3A4 (npr. rifampicin) pa se je treba izogibati. Priporočamo previdnost pri uporabi netupitanta v kombinaciji s peroralnim substratom encima UGT2B7 (npr. zidovudin, valprojska kislina, morfin), ker *in vitro* podatki kažejo, da netupitant zavira UGT2B7. Priporočamo previdnost pri kombiniranju netupitanta z digoksinom ali drugimi substrati P-gp, kot sta dabigatran ali kolhicin, ker podatki *in vitro* kažejo, da je netupitant zaviralec P-gp. **NEŽELENI UČINKI** Za popolno informacijo o neželenih učinkih, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila Akynzeo. *Pogosti* ($\geq 1/100$, $< 1/10$): glavobol, zaprtje, utrujenost. *Občasni* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): nevtropenija, levkocitoza, zmanjšan apetit, nespečnost, omotica, vrtoglavica, atrioventrikularni blok prve stopnje, kardiomiopatija, motnja prevajanja, hipertenzija, koicanje, bolečina v trebuhu, driska, dispneja, napenjanje, navzea, alopecija, urtikarija, astenija, zvišane jetrne transaminaze, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišan kreatinin v krvi, podaljšanje QT na elektrokardiogramu. *Redki* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): cistitis, levkopenija, limfocitoza, hipokaliemija, akutna psihoza, sprememba razpoloženja, motnja spanja, hipestezija, konjunktivitis, zamegljen vid, aritmija, atrioventrikularni blok druge stopnje, kračni blok, popuščenje mitralne zaklopke, miokardna ishemia, ventrikularne ekstrasistole, hipotenzija, disfagija, obložen jezik, bolečina v hrbtu, občutek vročine, nekardialna bolečina v prsnem košu, nenormalen okus zdravila, zvišan bilirubin v krvi, zvišana kreatin fosfokinaza MB v krvi, depresija segmenta ST na elektrokardiogramu, nenormalen segment ST-T na elektrokardiogramu, zvišan troponin. **Vrsta ovojnine in vsebina:** Škatla z eno kapsulo v pretisnem omotu iz aluminija. **Režim izdaje:** Rp **Imetnik dovoljenja za promet:** Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd, Damastown, Mullhuddart, Dublin 15, Irska AKY-042018

Pred predpisovanjem in uporabo zdravila, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila!

Samo za strokovno javnost!
AKY-0618-02, junij 2018
Akynzeo® je registrirana blagovna znamka podjetja Helsinn Healthcare SA, Švica.

 **PharmaSwiss**
Choose More Life

Odgovoren za trženje v Sloveniji po licenci
Helsinn Healthcare SA, Švica:
PharmaSwiss d.o.o., Brodišče 32, 1236 Trzin
telefon: +386 1 236 47 00, faks: +386 1 283 38 10

 **HELSINN**
Building quality cancer care together

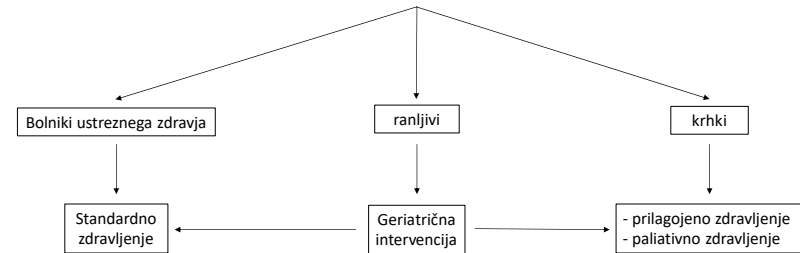
Hormonska terapija pri starih bolnicah z rakom dojk

Nataša Snoj Šarvari, OI Ljubljana

1

Pristop k starostniku z rakom

Bolniki z rakom ≥ 70 let



2

Delitev bolnikov

- Hitri presejalni testi
 - VES13
 - G8
 - Mini-COG
- Geriatrska ocena
- Geriatrska intervencija

3

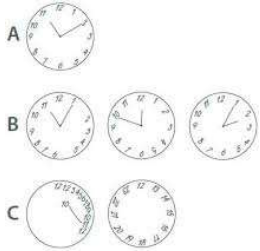
Ca	Možna	Znaka	Možni odgovori
MGO (modificirana geriatrska ocena)	A	Ali je v zadnjih 3 mesecih zmanjšal/a vnos hrane zaradi: slablega apetita, težav s prebavo, težav z žvečenjem, grizenjem hrane ali težav s požiranjem?	0: hudo zmanjšanje vnosa hrane 1: zmerno zmanjšanje vnosa hrane 2: brez zmanjšanja vnosa hrane
	B	Izguba telesne teže v zadnjih 3 mesecih	0: izguba telesne teže > 3 kg 1: ne ve 2: izguba telesne teže med 1 in 3 kg 3: brez izgube telesne teže
	C	Pokretnost	0: vezan na posteljo ali voziček 1: vstane iz posejle vendar ne hodi ven 2: hodi ven
	E	Nevropsihološke težave	0: huda demenca ali depresija 1: začetna demenca ali blaga depresija 2: brez psiholoških težav
	F	Indeks telesne mase (BMI = telesna teža v kg/telesna višina ² v m ²)	0: BMI < 18,5 1: BMI = 18,5 do BMI < 21 2: BMI = 21 do BMI < 23 3: BMI ≥ 23
	H	Polifarmacija	Ali prejema več kot tri zdravila dnevno? 0: da 1: ne
P	Samo-ocena zdravlja	Kako sam/a oceni svoje zdravje v primerjavi z drugimi ljudmi istih let? 0: slabše 0,5: ne ve 1: enako dobro 2: boljše	
Starostna razdelitev		Starost	0: > 85 let 1: 80 – 85 let 2: < 85 let
		Skupno točk	0 – 17

P. Soubeyran, C. Beller, J. Goyard, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study PLoS One, 9 (2014), p. e115060

4

Mini-COG

- test risanja ure
- test pomnenja treh besed



Rakuza M, Kogoj A. Clock drawing test – new scoring system. Eur J Neurol. 2007;14(Supl 1): 66.
Borson S, Scanlan JM, Brush M et al. The Mini-Cog: A cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. Int J Geriatr Psychiatry 2000;15: 1021-1027.
S. Borson, J.M. Scanlan, P. Chen, M. Ganguli The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. J Am Geriatr Soc, 51 (2003), pp. 1451-1454

5

Pomen pričakovane življenske dobe pri načrtovanju zdravljenja

<http://siog.org/content/tools-help-decision-making>

Useful links to online resources

Name	Type
CARG score	Chemotoxicity risk prediction
CRASH score	Chemotoxicity risk prediction (the page also contains a low neutropenia risk calculator, CIRS-G calculator, and SAOP2 questionnaires in several languages)
ePROGNOSIS	General life expectancy
POGOe	Collection of free geriatric resources
SIOG	Geriatric assessment and cancer treatment guidelines for older patients

6

ePROGNOZA

Risk Calculator

1. How old is your patient?
2. What is the sex of your patient?
3. Does your patient have diabetes?
4. Does your patient have heart disease?
5. Does your patient have lung disease?
6. Does your patient have cancer?
7. What is your patient's smoking status?
8. Does your patient use alcohol?
9. What is your patient's [body mass index \(BMI\)](#)?
10. Is your patient engaging in physical activity once or more per week?
11. Because of health problems, does your patient have any difficulty with bathing or showering?
12. Because of health problems, does your patient have any difficulty walking several blocks?
13. Did your patient report correctly today's date (day/month/year)?
14. What is your patient's self-reported health?

7



Zdravilo Perjeta® je

RAZVRŠČENO



za zdravljenje bolnikov z zgodnjim HER2-pozitivnim rakom dojk z visokim tveganjem za ponovitev in ne glede na čas operacije.

Zgodnji rak dojk:

- **neoadjuvantno** zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim, lokalno napredovalim, vnetnim rakom dojk ali zgodnjim stadijem raka dojk z visokim tveganjem za ponovitev,
- **adjuvantno** zdravljenje odraslih bolnikov z zgodnjim HER2-pozitivnim rakom dojk z visokim tveganjem za ponovitev.


PERJETA[®]
pertuzumab


Herceptin[®]
trastuzumab

DVOJNA BLOKADA HER2

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Perjeta, dostopano novembra 2019 na http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf

Samo za strokovno javnost.

DODATNE INFORMACIJE SO NA VOLJO PRI: Roche farmacevtska družba d.o.o., Stegne 13g, 1000 Ljubljana



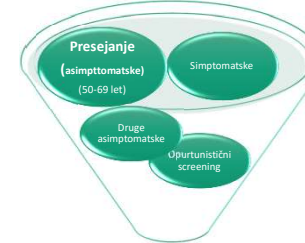
**MREŽA CENTROV ZA ZDRAVLJENJA RAKA DOJK, CENTROV
ZA BOLEZNI DOJK IN AMBULANT ZA NADZOR BOLNIC Z
RAKOM DOJK PO ZAKLJUČENEM ZDRAVLJENJU**

Branko Zakotnik, Janez Žgajnar, Simona Borštnar

29.11.2019

1

DIAGNOSTIKA



~ 100 000

ZDRAVLJENJE

~ 7000*

SLEDENJE

~ 10 000**

*upoštevano: 1300 novih na leto (krq+/- RT+/-KT+/- antiHer2 terapija)+ 4000-5000 na dopolnilni HT +1000 bolnic z razsejanim rakom
** prevalenca - bolniki na zdravljenju

2

Vizija

❖ Bolnikom z RD v Sloveniji zagotoviti enakovredno in dostopno strokovno obravnavo diagnostike, multidisciplinarnega zdravljenja, rehabilitacije in nadzora po zaključenem zdravljenju.

3

Cilj

❖ Mreža onkoloških centrov za diagnostiko in zdravljenje ter spremljanje bolnic in posledic zdravljenja RD bo v Sloveniji, po preverjanju pogojev usposobljenosti kadrov in primerne opreme, vključno z informacijsko povezavo ter prostorov, vzpostavljena do konca leta 2020

4

Izhodišča

- ❖ Zaradi prostorske stiske in preobremenjenosti zdravstvenega osebja na OI je nujna prerazporeditev dela zdravljenja, predvsem pa nadzora vedno večjega števila bolnikov, ki so zdravljenje že zaključili, potrebujejo pa redne kontrole.
- ❖ Vzpostaviti je treba kakovostne in enakovredno usposobljene Centre za diagnostiko in zdravljenje RD, ki bodo delovali po Sloveniji. V času zdravljenja ter vsaj pet let po diagnozi bolniki potrebujejo vsaj enkrat letno pregled pri internistu onkologu, kirurgu ali radioterapevtu v Centru za zdravljenje raka dojk, nato pa redne kontrole enkrat letno v Ambulanti za nadzor.

5

Mreža Centrov za bolezn dojk (CBD)

- ❖ Zaposluje vsaj dva dodatno usposobljena zdravnika, ki bosta/bodo opravili ustrezno izobraževanje s področja RD na OIL (organizirano 1x letno).
- ❖ Zaposluje ustrezno izobraženega radiologa za odčitavanje mamografij ter pregled z UZ in izvajanje UZ vodenih punkcij.
- ❖ Ima možnost izvedbe citopatološke diagnostike, ki dosega standarde kakovosti ali ima dogovorjeno in utečeno možnost napotitve v ustrezen drug center.
- ❖ Zaposluje ustrezno izobražene diplomirane radiološke inženirje (DRI).
- ❖ VCBD mora biti odčitanih vsaj 2000 mamografij letno.
- ❖ CBD mora razpolagati s kakovostnim mamografskim aparatom (po možnosti s tomosintezo) in z vsemi dodatki za ciljano slikanje s povečavo ter kakovosten UZ.
- ❖ Imeti mora vsaj 1 preiskovalno postajo z vsaj 5K ekranom za odčitavanje.
- ❖ Imeti mora informacijski sistem za beleženje rezultatov.

6

Zahteve CBD: radiološki inženir in radiolog

Radiološki inženir (DRI):

- ❖ Zaposluje DRI, ki mora imeti najmanj 40 ur usmerjanega izobraževanja na področju bolezn dojk.
- ❖ DRIS mora biti sposoben izvesti več kot 75% odličnih mamografij v skladu z zahtevami smernic EU.

Radiolog:

- ❖ Zaposluje radiologa, ki ima vsaj 60 ur izobraževanja s področja diagnostike bolezn dojk.
- ❖ Odčita najmanj 1000 mamografij letno
- ❖ Diagnostiko naj izvaja radiolog, ki se vsaj 30 % svojega delovnega časa ukvarja z RD.

7

Zahteve CBD: citopatologija

- ❖ Citopatološka diagnostika naj se izvaja v laboratorijih, kjer so zaposleni vsaj trije patologi z znanjem iz citopatologije dojke in imajo možnost konzultacij na več-glavnem svetlobnem mikroskopu.
- ❖ Podrobnejša klinična pot za diagnostiko RD po CBD-jih bo natančneje opredeljena naknadno, pri čemer načrtujemo, da bodo v procesu diagnostike za napotovanje na citologijo opredeljeni posamezni centri glede na posamezno geografsko lokalizacijo tako, da bo za vzhodno Slovenijo citologija opravljena v UKC Maribor, za osrednjo, zahodno in severno primorsko regijo pa na OIL.

8

Mreža Centrov za zdravljenje raka dojk (CZRD)

- ❖ V CZRD bodo zdravljene ženske z RD ali drugimi boleznimi dojk. Bolnice z RD odkritim v programu DORA bodo zdravljene na OIL in UKC Mb. V mrežo je lahko vključen le javni zdravstveni zavod, ki bo zadostoval **pogojem** s področja operativnih strok, sistemskega zdravljenja, radioterapije, citopatologije, radiologije, nuklearne medicine, informacijskega sistema in ostalih storitev.

Splošne zahteve:

- ❖ Vsaj 150 na novo odkritih RD letno.
- ❖ Vsi člani ekipe morajo biti dodatno izobraženi na področju bolezni dojk.

9

Zahteve CZRD: diagnostične stroke

Radiologija:

- ❖ Zaposlena vsaj 2 radiologa, izkušena na področju mamografij, UZ, MR, stereotaktičnih in UZ punkcij ter lokalizacij netipnih lezij, ki po možnosti sodelujeta tudi v presejalnem programu.
- ❖ Odčitata vsak najmanj 1000 mamografij letno (če sta v presejalnem programu potem vsak odčita po 5000 presejalnih mamografij).
- ❖ Obvezno sodelujeta na multidisciplinarnih konzilijih.

Nuklearna medicina:

- ❖ CZRD mora imeti oddelek za nuklearno medicino.

Patologija:

- ❖ V centru morata biti na voljo vsaj dva patologa, ki se ukvarjata s patologijo dojk. Eden naj posveča temu vsaj 50 % svojega delovnega časa, drugi pa vsaj 25 % delovnega časa; minimalno število pregledanih vzorcev na patologa je 50 na leto.
- ❖ Patološki laboratorij mora določati vse značilnosti tumorja, ki so navedene v nacionalnih in evropskih smernicah in mora sodelovati v mednarodnih analizah kakovosti.

10

Zahteve CZRD kirurgija

- ❖ Operacijo mora izvesti kirurg, ki je dodatno izobražen v kirurgiji RDk in posveča vsaj 50 % svojega delovnega časa delu na področju RD (operacije, ambulate, konziliji) ter opravi letno najmanj 50 operacij za zdravljenje RD; center mora imeti najmanj 2 kirurga, ki ustrezata tem zahtevam.
- ❖ Center, ki izvaja kirurško zdravljenje RD, mora imeti možnost izvedbe biopsije varovalne bezgavke (SNB), operacije netipnih lezij dojk in možnost rekonstrukcije dojk v sodelovanju z rekonstruktivnim kirurgom.

11

Zahteve CZRD: internistična onkologija

- ❖ V ustanovi, ki se ukvarja s sistemskim zdravljenjem RD, morata delovati vsaj dva internista onkologa, ki se najmanj 50 % delovnega časa ukvarjata z zdravljenjem RD.
- ❖ Internist onkolog mora sodelovati pri odločitvah o zdravljenju RD in izvajati predoperativno, dopolnilno sistemskem zdravljenju ter sistemsko zdravljenje razsejane bolezni.
- ❖ Sistemsko zdravljenje RD lahko poteka v ustanovah izven CZRD, ki ustrezajo navedenim pogojem. Taka ustanova mora biti strokovno in informacijsko povezana z CZRD.

12

Zahteve CZR: radioterapija

- ❖ V centru, ki izvaja obsevanje Rd, morata biti na voljo vsaj dva radioterapevta, ki se več kot 40 % delovnega časa ukvarjata z bolniki z RD.
- ❖ Radioterapevtski oddelek mora biti ustrezno opremljen z vsaj dvema obsevalnima aparatoma, simulatorjem in možnostjo 3-D planiranja.

13

Zahteve CZRD: informacijski sistem

- ❖ Center bo preko e-zdravjem povezan z ostalimi centri v mreži tako, da bo lahko prenašal podatke o diagnostiki, e-kartonu, odpustnici in drugih podatkov bolnika.
- ❖ Center mora imeti hospitalni informacijski sistem

14

Zahteve CZRD: ostale storitve

- ❖ genetsko svetovanje in genetsko testiranje,
- ❖ psihoonkološka obravnava,
- ❖ prehransko svetovanje,
- ❖ fizioterapija in obravnava limfedema,
- ❖ paliativna obravnava.
- ❖ sodelovanje z reproduktivnim ginekologom,
- ❖ sodelovanje z geriatrom.

15

Mreža ambulant za nadzor bolnic (AMBN)

- ❖ Mreža AMBN se vzpostavi v prostorih CBD po Sloveniji in sicer so to: OIL, ZD Ljubljana, BGP Kranj, SB Nova Gorica, SB Izola, ZD Celje, SB Celje, ZD Novo mesto, SB Slovenj Gradec, SB Murska Sobota, UKC Maribor, ZD Maribor, SB Ptuj, SB Murska Sobota.
- ❖ Dokler zdravljenje ni zaključeno, bolniki ostanejo pod nadzorom onkologa. Po zaključenem zdravljenju je ustrezno urediti nadzor bolnikov čim bližje kraju bivanja. Zagotoviti je treba letni klinični pregled in mamografijo ter bolnika ob ugotovljenem progresu napotiti nazaj v center, kjer je prejel zdravljenje.

16

Diagnostika*



* predlog, še v obravnavi

17

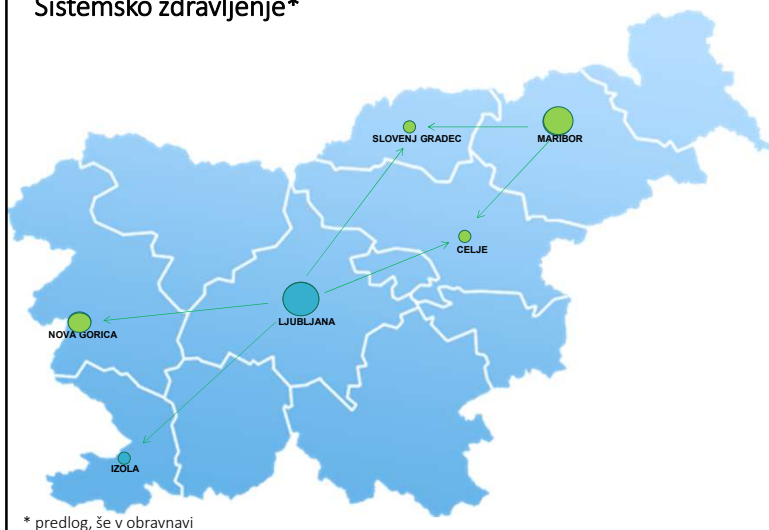
Kirurško zdravljenje in multidisciplinarni konziliji



* predlog, še v obravnavi

18

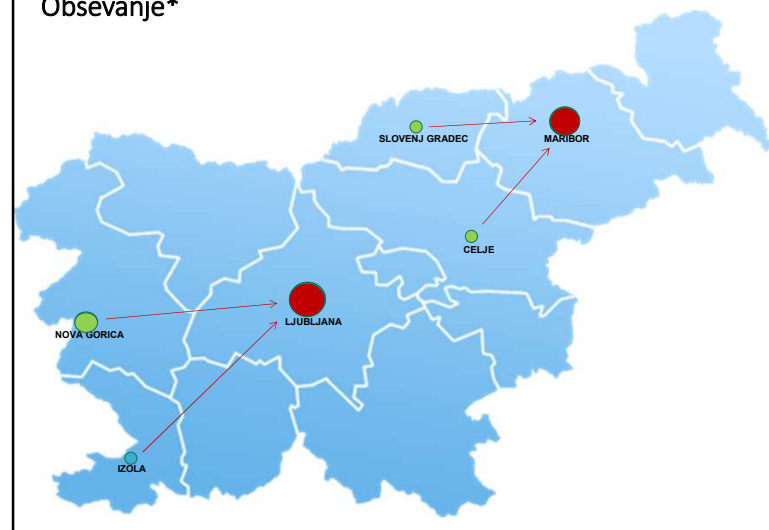
Sistemsko zdravljenje*



* predlog, še v obravnavi

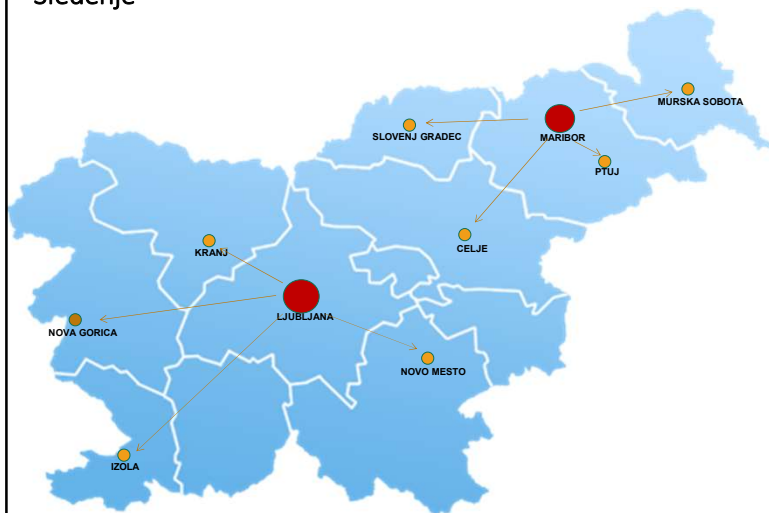
19

Obsevanje*



20

Sledenje*



* predlog, še v obravnavi