ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Združenje za
senologijo Slovenije
Slovenian Senologic
Society

Zdravljenje HR+, HER2- raka dojk z zaviralci od ciklina odvisnih kinaz – izidi in dileme: spomladansko strokovno srečanje Združenja za senologijo 2023

Ljubljana, 15. junij 2023

Organizacijski odbor:
Simona Borštnar, Anja Kovač, Zvezdana Vukmirovič

Urednica zbornika:
Simona Borštnar

Organizator in izdajatelj:
Združenje za senologijo pri SZD in Onkološki inštitut Ljubljana

Strokovno srečanje so finančno omogočili Apa Medica, AstraZeneca, Eli Lilly, EwoPharma, Lenis, MSD, Novartis, PharmaSwiss, Pfizer, Roche, Swix Biopharma, Viatris.

Elektronska publikacija je brezplačno dostopna na spletnih straneh Onkološkega inštituta na: www.onko-i.si/publikacije-in-posnetki-predavanj-s-strokovnih-dogodkov

Ljubljana, junij 2023

POGLAVJA:

1. **Zaviralci od ciklina odvisnih kinaz pri zdravljenju razsejanega HR+, HER2-raka dojk: enaki, a vendar drugačni: Kaj smo se naučili v preteklih 5 letih** (Simona Borštnar)

2. **Zaviralci od ciklina odvisnih kinaz pri zdravljenju zgodnjega HR+, HER2- raka dojk** (Domen Ribnikar)

3. **Toksičnost sočasnega zdravljenja z zaviralci od ciklina odvisnih kinaz in obsevanjem** (Jasenka Gugić)

4. **Vloga zaviralcev od ciklina odvisnih kinaz pri bolnicah z visceralno krizo** (Cvetka Grašič Kuhar)

5. **Podatki iz klinične prakse – pregled mednarodnih izkušenj in kliničnih registrov z zaviralci od ciklina odvisnih kinaz** (Ana Demšar)

6. **Podatki iz klinične prakse – slovenske izkušnje z abemaciklibom pri zdravljenju razsejanega HR+HER2- raka dojk** (Erika Matos)

vsak dan
Verzenios®
abemaciklib
dvakrat na dan

Reference: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Verzenios, zadnja odobrena verzija.
2. ZZZS, Spremembe liste zdravil_2023_03_07

Lilly

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.

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 abemacikliba. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg/28 mg/42 mg laktoze (v obliki monohidrata). **Terapevtske indikacije:** Zgodnji rak dojk: Zdravilo Verzenios je v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov z na hormonske receptorje (HR – Hormone Receptor) pozitivnim, na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 – Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) negativnim zgodnjim rakom dojk s pozitivnimi bezgavkami, pri katerih obstaja veliko tveganje za ponovitev. Pri ženskah v pred- ali perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje z zaviralcem aromataze kombinirati z agonistom gonadoliberina (LHRH – Luteinizing Hormone–Releasing Hormone). Napredovali ali metastatski rak dojk: 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- ali perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom LHRH. **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 abemacikliba je 150 mg dvakrat na dan, kadar se uporablja v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. *Zgodnji rak dojk:* Zdravilo Verzenios je treba jemati neprekinjeno dve leti, ali do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljive toksičnosti. *Napredovali ali metastatski rak dojk:* Zdravilo Verzenios je treba jemati, dokler ima bolnica od zdravljenja klinično korist ali do pojava 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 prekinitev in/ali zmanjšanje odmerka. Zdravljenje z abemaciklibom prekinite v primeru povišanja vrednosti AST in/ali ALT >3 x ZMN SKUPAJ s celokupnim bilirubinom > 2,0 x ZMN v odsotnosti holestaze ter pri bolnicah z intersticijsko pljučno boleznijo (ILD)/pnevmonitis stopnje 3 ali 4. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati. Če se uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacikliba znižati na 100 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 100 mg abemacikliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasnemu dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacikliba dodatno znižati na 50 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 50 mg abemacikliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasnemu dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je mogoče z odmerkom abemacikliba nadaljevati ob natančnem spremljanju znakov toksičnosti. Alternativno je mogoče odmerek abemacikliba znižati na 50 mg enkrat na dan ali prekiniti dajanje abemacikliba. Če je uporaba zaviralca CYP3A4 prekinjena, je treba odmerek abemacikliba povečati na odmerek, kakršen je bil pred uvedbo zaviralca CYP3A4 (po 3–5 razpolovnih časih zaviralca CYP3A4). Prilagajanje 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 abemacikliba bolnicam s hudo ledvično okvaro sta potrebna previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti. Način uporabe: Zdravilo Verzenios je 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 abemaciklib, so poročali o nevtropeniji, o večji pogostnosti 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. Do primerov nevtropenične sepse s smrtnim izidom je prišlo pri < 1 % bolnic z metastatskim rakom dojk. Bolnicam je treba naročiti, naj o vsaki epizodi povišane telesne temperature poročajo zdravstvenemu delavcu. Bolnice je treba spremljati za znake in simptome globoke venske tromboze (VTE) in pljučne embolije ter jih zdraviti, kot je medicinsko utemeljeno. Glede na stopnjo VTE bo morda treba spremeniti odmerek abemacikliba. 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 antidiaroiki, kot je loperamid, povečati vnos peroralnih tekočin in obvestiti zdravnika. Sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacikliba. Bolnice z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, popolno pomanjkanje laktaze ali malapsorpcija glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati. Bolnice spremljajte glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis, in jih ustrezno zdravite. Glede na stopnjo ILD/pnevmonitisa je morda potrebno prilagajanje odmerka abemacikliba. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Abemaciklib se primarno presnavlja s CYP3A4. Sočasna uporaba abemacikliba in zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo abemacikliba. Uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 sočasno z abemaciklibom se je treba izogibati. Če je močne zaviralce CYP3A4 treba dajati sočasno, je treba odmerek abemacikliba zmanjšati, nato pa bolnico skrbno spremljati glede toksičnosti. Pri bolnicah, zdravljenih z zmernimi ali šibkimi zaviralci CYP3A4, ni potrebno prilagajanje 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 abemacikliba. Abemaciklib 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 abemacikliba in klinično pomembnih substratov teh prenašalcev, kot je dofelitid ali kreatinin. Trenutno ni znano, ali lahko abemaciklib 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, levkopenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita. *Zelo pogosti:* okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, limfopenija, zmanjšanje apetita, glavobol, disgevzija, omotica, driska, bruhanje, navzea, stomatitis, alopecija, pruritus, izpuščaj, pireksija, utrujenost, povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze. *Pogosti:* povečano solzenje, venska trombembolija, ILD/pnevmonitis, dispepsija, spremembe na nohtih, suha koža, mišična šibkost. *Občasni:* febrilna nevtropenija. **Rok uporabnosti** 3 leta. **Posebna navodila za shranjevanje** Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. **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**: 26.1.2023. **Režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

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

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana, telefon 01 / 580 00 10, faks 01 / 569 17 05

PP-AL-SI-0208, 1.6.2023, Samo za strokovno javnost.

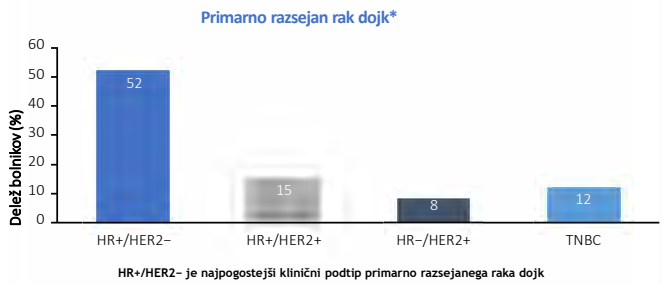
Zaviralci od ciklina odvisnih kinaz pri zdravljenju razsejanega HR+, HER2-raka dojk: enaki a vendar drugačni: Kaj smo se naučili v preteklih 5 letih

Simona Borštnar
Oddelek za internistično onkologijo
Onkološki inštitut Ljubljana

Vsebina

- Obseg in izhodi razsejanega HT+, HER2- raka dojk
- Zaviralci CDK 4/6: učinkovitost, podobnosti in razlike
- Možnosti zdravljenja po zaviralcih CDK 4/6

HR+/HER2– je najpogostejši podtip raka dojk

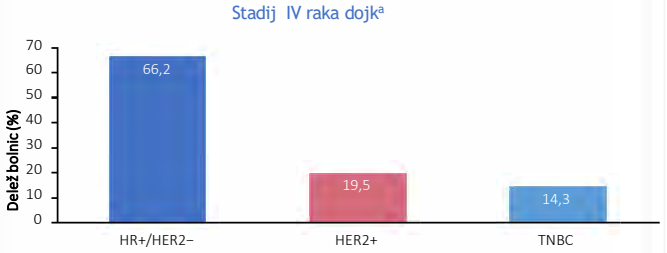


HR+/HER2– je najpogostejši klinični podtip primarno razsejanega raka dojk

[a] Analiza 14.036 bolnikov v zbirki podatkov Združenih držav o nadzoru, epidemiologiji in končnih rezultatih (SEER) 2010–2015HR= hormonski receptor; HER2=človeški epidermalni rastni faktor receptor 2; TNBC = trojni negativni rak dojke

Li Y, *et al. Medicine (Baltimore)* 2021; 100:e26619.

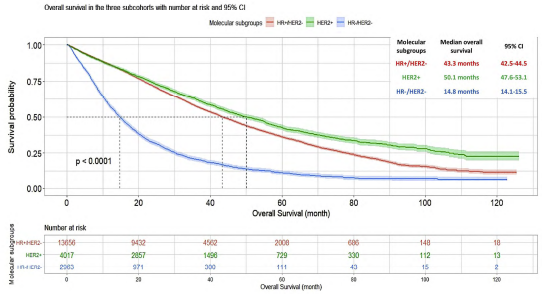
Delež podtipa ER+/HER2– v kohorti ESME-MBC (2008–2016)



[a]Analiza 22.109 bolnikov z MBC iz kohorte ESME-MBC med januarjem 2008 in decembrom 2016
HR= hormonski receptor; HER2=človeški epidermalni rastni faktor receptor 2; TNBC=trojni negativni rak dojke; ESME-MBC=Epidemiološka strategija in medicinska ekonomija-metastatski rak dojke

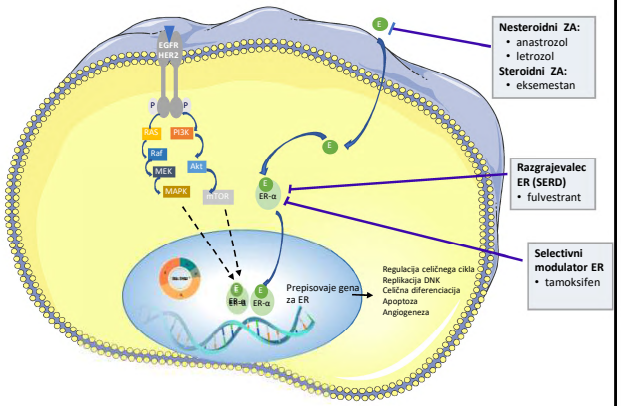
Deluche E, et al. European Journal of Cancer 2020;129:60-70.

Celotno preživetje razsejanega rak dojk po podtipih

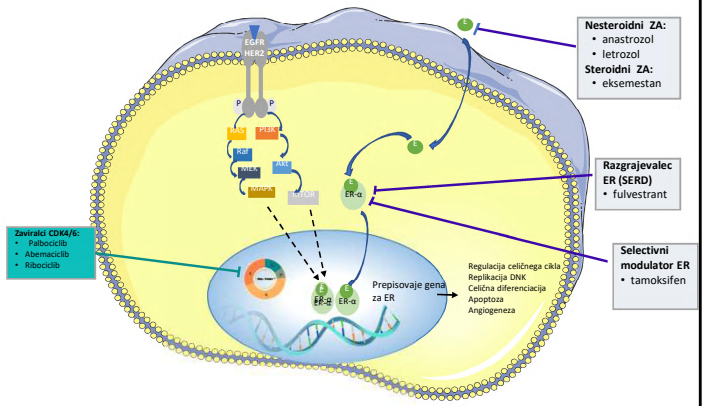


Analiza 22.109 bolnikov z MBC iz kohorte ESME-MBC med januarjem 2008 in decembrom 2016
HR= hormonski receptor; HER2=človeški epidermalni rastni faktor receptor 2; TNBC=trojni negativni rak dojke; ESME-MBC=Epidemiološka strategija in medicinska ekonomija-metastatski rak dojke; CI = interval zaupanja

Deluche E, et al. European Journal of Cancer 2020;129:60-70.



ER=estrogenski receptor, ZA=zaviralec aromatazeHER=receptor za človeški epidermani rastni dejavnik; CDK= zaviralec od ciklina odvisne kinaze; mTOR=tarča rapamicina pri sesalcih; PI3K=fosfoinozitol 3-kinaza



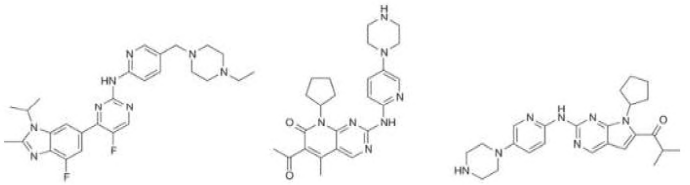
ER=estrogenski receptor, ZA=zaviralec aromatazeHER=receptor za človeški epidermani rastni dejavnik; CDK= zaviralec od ciklina odvisne kinaze; mTOR=tarča rapamicina pri sesalcih; PI3K=fosfoinozitol 3-kinaza

Zaviralci od ciklina odvisnih kinaz: struktura

abemacikib

palbocikib

ribociklib

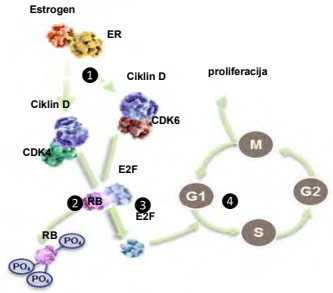


Ključna lastnost je zaviranje CDK 4/6, brez zaviranja CDK 1

O'Leary et al. Nat Rev Clin Oncol 2016

Mehanizem delovanja zaviralcev CDK4/6

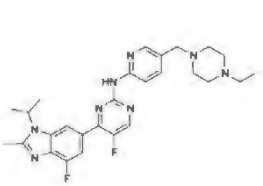
1) Vezava estrogena na estrogenski receptor (ER) poveča ekspresijo ciklina D1.
2) Ciklin D1 skupaj z od ciklina odvisnimi kinazami 4 in 6 (CDK 4/6) tvorita kompleks, ki fosforilira protein retinoblastoma (RB).
3) Fosforilacija RB sproži aktivacijo transkripcijskega faktorja E2F.
4) Aktiviran E2F spodbudi prehod faze G1 v fazo S celičnega ciklusa, in s tem proliferacijo rakave celice.



Sledge GW et al. Presented at ASCO 2017; Gelbert et al. *Invest New Drugs* 2014;32:825-37; Torres-Guzmán R et al. *Oncotarget* 2017

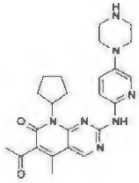
Zaviralci od ciklina odvisnih kinaz: tolerabilnost

abemacikib



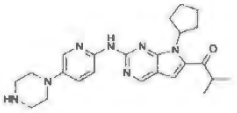
- manj nevtropenij
- več driska
- (majhno) tveganje GVT

palbocikib



- več nevtropenij

ribociklib



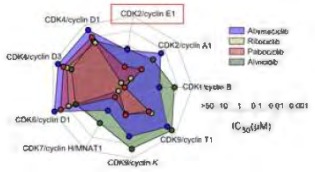
- več nevtropenij
- več hepatotoksičnosti
- (majhno) tveganje podaljšanja QTc

Vsi: dolgoročno (majhno) tveganje pnevmonitisa

O'Leary et al. Nat Rev Clin Oncol 2016

Zaviralci od ciklina odvisnih kinaz: razlike

Abemacikib delno zavre CDK2



Zaviranje CDK 2 lahko razširi aktivnost (morebitna razlaga driske)

Majhne razlike v zaviranju CDK 4 *vs* CDK6

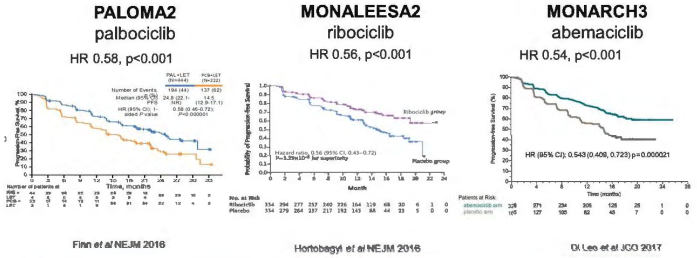
	CDK4	CDK6	Ratio CDK6/4
Abemaciclib	2nm	5nm	2.5x
Palbociclib	9-11nM	15nm	1.4-1.7x
Ribociclib	10nM	39nM	3.9x

CDK 4 je dominantna kinaza pri raku dojk
CDK 6 je dominantna kinaza v matičnih celicah kostnega mozga

Hafner et al. Cell Chemo Biol 2019; O'Leary et al. Nat Rev Clin Oncol 2016

Prva linija zdravljenja

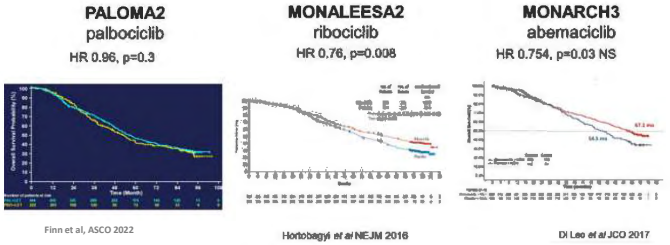
Zaviralci CDK4/6 v prvi liniji zdravljenja razsejanega raka dojk (primarni cilj PFS)



Vsi trije zaviralci CDK 4/6 so pokazali učinkovitost v primarnem cilju: PFS

STANDARDNO ZDRAVLJENJE V PRVI LINIJI RAZSEJANEGA RAKA DOJK

Zaviralci CDK4/6 v prvi liniji zdravljenja razsejanega raka dojk (sekundarni cilj: OS)

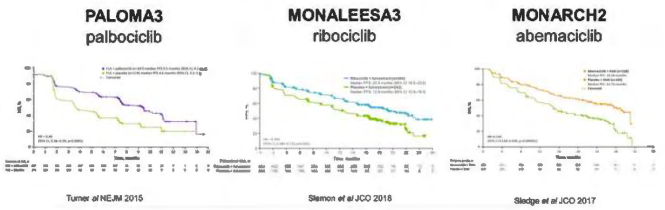


Različen učinek na celotno preživetje

Druga linija zdravljenja

Zaviralci CDK4/6 v drugi liniji zdravljenja razsejanega raka dojk-po progresu na ZA (primarni cilj PFS)

- vključeni zgolj bolniki, ki so predhodno prejeli ZA



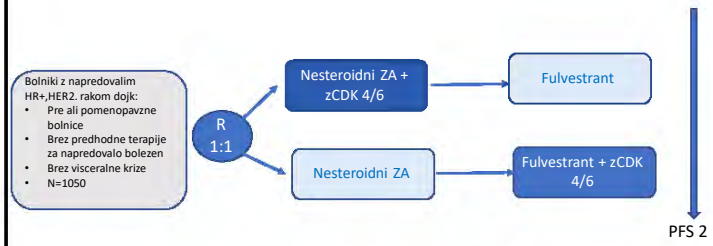
Zaviralci CDK4/6 pri HR+/HER2– raku dojk: Prva in druga linija zdravljenja

	Prva linija				Druga linija		Prva in druga linija
	PALOMA-2[1-3] (N = 666)	MONALEESA-2[4,5] (N = 668)	MONARCH-3[6,7] (N = 493)	MONALEESA-7[8,9] (N = 672)	PALOMA-3[10,11] (N = 521)	MONARCH-2[12,13] (N = 669)	MONALEESA-3[13-15] (N = 726)
Spremljajoča HT	Letrozol	Letrozol	Letrozol	Letrozol, anastrozol ali tamoksfen + LHRH agonist	Fulvestrant	Fulvestrant	Fulvestrant
CDK4/6 zaviralec	Palbociklib	Ribociklib	Abemaciklib	Ribociklib	Palbociklib	Abemaciklib	Ribociklib
Mediana PFS, CDK4/6z + HT vs HT, meseci	27.6 vs 14.5 (Δ13.1)	NR vs 14.7	NR vs 14.7	23.8 vs 13.0 (Δ10.8)	9.5 vs 4.6 (Δ4.9)	16.4 vs 9.3 (Δ7.1)	20.5 vs 12.8 (Δ7.7)
HR	0.58	0.56	0.54	0.55	0.46	0.55	0.59
Mediana OS, CDK4/6z + HT vs HT, mo	53.9 vs 51.2	63.9 vs 51.4	67.1 vs 54.5	58.7 vs 48.0	34.8 vs 28.0	46.7 vs 37.3	57.3 vs 41.5
HR	0.956	0.76 (sig)	0.75 (sig)	0.76 (sig)	0.81	0.76 (sig)	0.72 (sig)

CDK= od ciklina odvisna kinaza; HT=hormonska terapija;HR= hormonski receptor; HER2=človeški epidermalni rastni faktor receptor 2;; PFS = preživetje brez napredovanja bolezni; OS=celotno preživetje; LHRH = hormon, ki sprošča luteinizirajoči hormone

1. Finn. NEJM. 2016;375:1925. 2. Rugo. Breast Cancer Res Treat. 2019;174:719. 3. Finn. ASCO 2022. Abstr LBA1003. 4. Hortobagyi. NEJM. 2016;375:1738. 5. Hortobagyi. NEJM. 2022;386:942. 6. Goetz. JCO. 2017;35:3638. 7. Goetz, Ann Oncol.2022; 33 (suppl_7): S808-S869 8.Tripathy. Lancet Oncol. 2018;19:904. 9. Lu. Clin Cancer Res. 2022;28:851. 10. Cristofanilli. Lancet Oncol. 2016;17:425. 11. Cristofanilli. Clin Cancer Res. 2022;[Epub]. 12. Sledge. JCO. 2017;35:2875. 13. Sledge. JAMA Oncol. 2020;6:116. 14. Slamon. JCO. 2018;36:2465. 15. Neven. ESMO Breast 2022. 16. Slamon. Ann Oncol. 2021;32:1015.

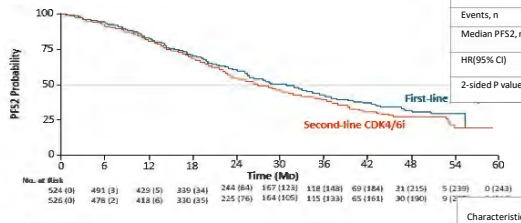
Raziskava SONIA: čas do napredovanja bolezni po CDK 4/6 v prvi ali drugi liniji zdravljenja



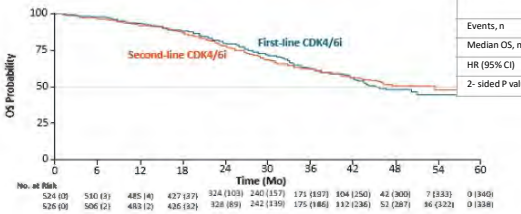
Primarni cilj:
- PFS po 2 linijah zdravljenja

Sekundarni cilji:
- Kakovost življenja
- OS
- Cena/učinkovitost

SONIA: rezultati PFS 2 in OS



Characteristic	First-line CDK4/6i (n = 524)	Second-line CDK4/6i (n = 526)
Events, n	281	310
Median PFS2, mo	31.0	26.8
HR(95% CI)	0.87 (0.74-1.03)	
2-sided P value	.10	



Characteristic	First-line CDK4/6i (n = 524)	Second-line CDK4/6i (n = 526)
Events, n	184	188
Median OS, mo	45.9	53.7
HR (95% CI)	0.98 (0.80-1.20)	
2- sided P value	.83	

Sonke. ASCO 2023.

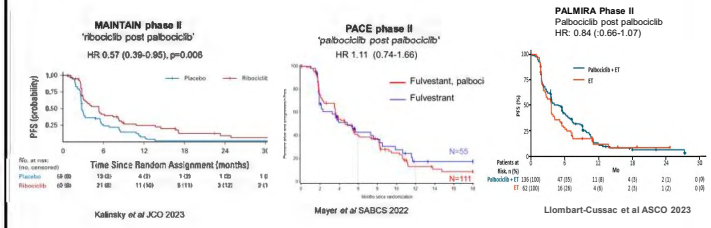
Vzrok rezistence na terapijo z zaviralci CDK4/6

MUTACIJE:
- Pridobljena mutacija v RB1 (~ 10% ob terapiji z ZA + CDK4/6
- Pridobljena mutacija v signalni poti PI3 (~ 10% v PIK3CA/PTEN)
- Pridobljena mutacija v ESR1 (~ 30% ob terapiji z ZA + CDK4/6

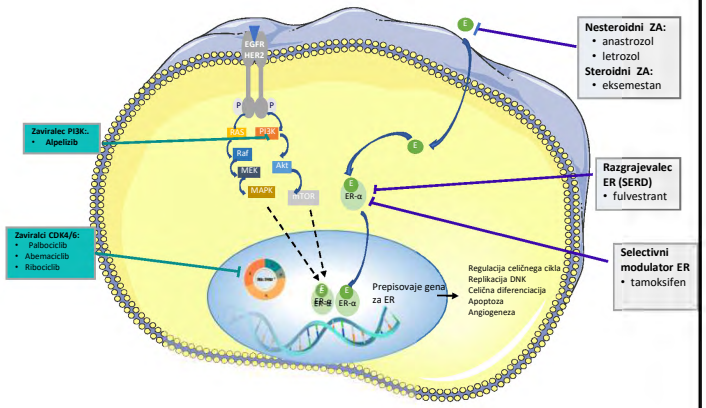
SPREMEMBE FENOTIPA:
- prehod v ER negativne (do10%)
- prehod v bolj agresivne oblike, povečanje ekspresije proteinov celičnega cikla

Zdravljenje po zaviralcih CDK 4/6

Zaviralci CDK4/6 po zaviralcih CDK4/6: raziskave faze II MAINTAIN, PACE, PALMIRA



Ni dokazov o učinkovitosti zCDK 4/6 po zCDK 4/6 iz randomiziranih raziskav faze III



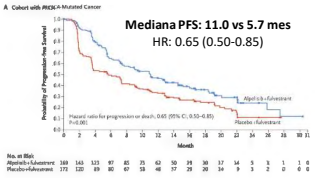
ER=estrogenski receptor, ZA=zaviralec aromatazeHER=receptor za človeški epidermani rastni dejavnik; CDK= zaviralec od ciklina odvisne kinaze; mTOR=tarča rapamicina pri sesalcih; PI3K=fosfoinozitol 3-kinaza

Alpelizib pri bolnikih s HR+/HER2− mutiranim PIK3CA razsejanim rakom dojk

SOLAR 1[1]

Randomizirana, s placebom kontrolirana raziskava faze III

Pomenopavzne bolnice z ER-pozitivnim, HER2 negativnim napredovalim rakom dojke, katerih bolezen je bila odporna na predhodni letrozol ali anastrozol (< 7 % zdravljenih predhodno z zaviralcem CDK 4/6)

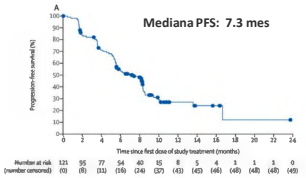


Andre. NEJM. 2019

BYLieve [2]

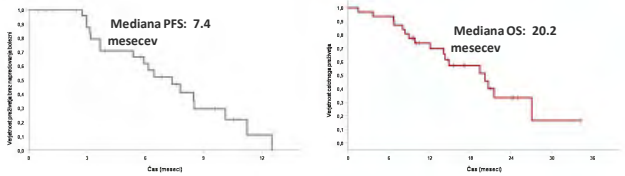
Odprta multicentrična raziskava faze II

Vključeni bolniki so morali imeti napredovanje med ali po zaviralcu CDK4/6 in zaviralcu aromataze kot neposrednem predhodnem zdravljenju



Rugo Lancet Oncol. 2021

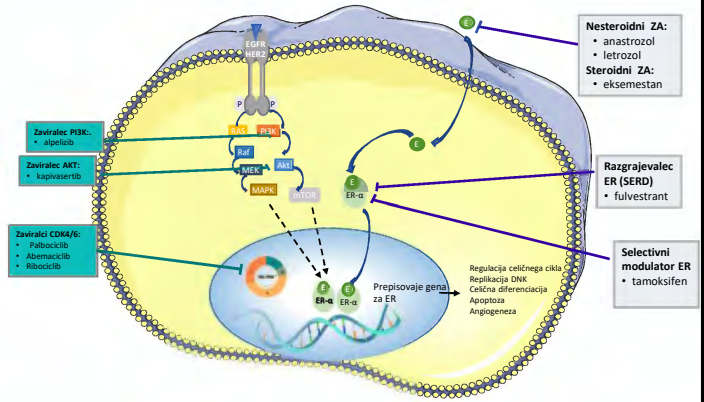
Učinkovitost alpeliziba pri slovenskih bolnikih s PIK3CA mutiranim ER+/HER2– razsejanim rakom dojk, predhodno zdravljenih z zaviralci CDK4/6 (N= 31)



Najboljši odgovori:

- 1 (3.2%) PR
- 13 (41.9%) SD
- 15 (48.4%) PD
- 2 (6.5%) not evaluable

Godina E. *34. onkološki vikend 2022*

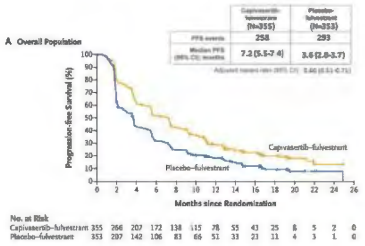


ER=estrogenski receptor, ZA=zaviralec aromatazeHER=receptor za človeški epidermani rastni dejavnik; CDK= zaviralec od ciklina odvisne kinaze; mTOR=tarča rapamicina pri sesalcih; PI3K=fosfoinozitol 3-kinaza

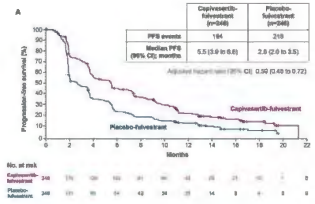
Zaviralec AKT capivasertib pri HR+, HER2- raku dojk

CAPItello-291: randomizirana raziskava faze III (69% bolnikov predhodno zdravljenih s zaviralci CDK4/6, 40%

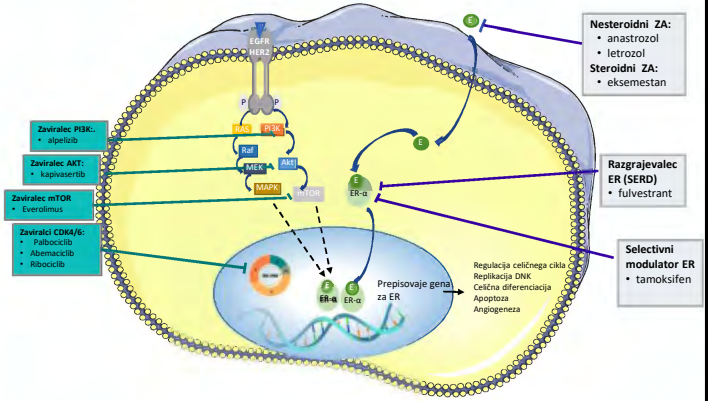
vsi



po zdravljenju s z CDK4/6



Turner N et al. N Engl J Med 2023



ER=estrogenski receptor, ZA=zaviralec aromatazeHER=receptor za človeški epidermani rastni dejavnik; CDK= zaviralec od ciklina odvisne kinaze; mTOR=tarča rapamicina pri sesalcih; PI3K=fosfoinozitol 3-kinaza

Zaviralci mTOR v kombinaciji s hormonsko terapijo

Raziskava	Faza	N	Primarni cilj	Partnerska hormonska terapija	Zaviralec mTOR i	Mediana PFS, meseci (kombinacija vs HT sama)	Mediana OS, meseci (kombinacija vs HT sama)
Horizon[1] (prva linija)	III	1112	PFS	Letrozol	Temsirolimus	8.9 vs 9.0 HR: 0.90 (P = .25)	Ni poročano HR: 0.89 (P = .50)
BOLERO-2[2,3] (predhodno nesteroidni ZA)	III	724	PFS	Exemestan	Everolimus	7.8 vs 3.2 HR: 0.45 (P <.0001)	31.0 vs 26.6 HR: 0.89 (P = .14)
TAMRAD[4] (predhodno AI)	II	111	TTP	Tamoksifen	Everolimus	8.6 vs 4.5 HR: 0.54 (P = .002)	Ni doseženovs 32.9 HR: 0.45 (P = .007)
PrECOG 0102[5] (rezistentni na Ai)	II	131	PFS	Fulvestrant	Everolimus	10.3 vs 5.1 HR: 0.61 (P = .02)	28.3 vs 31.4 HR: 1.31 (P = .37)
MANTA[6]	II	333	PFS	Fulvestrant	Vistusertib and everolimus	12.3 vs 5.4 HR: 0.63 (P = .01)	Ni doseženovs 24.4 HR: 0.56 (P = .09)

mTOR=tarča rapamicina pri sesalcih; N=število; PFS = stopnja preživetja brez napredovanja bolezni; PI3K=fosfoinozitol 3-kinaza; OS=celokupno preživetje; HR=razmerje tveganja; TTP=čas do napredovanja; AI=zaviralec aromataze

1. Wolff. JCO. 2013;31:195. 2. Yardley. Adv Ther. 2013;30:870. 3. Piccart. Ann Oncol. 2014;25:2357. 4. Bachelot. JCO. 2012;30:2718. 5. Kornblum. JCO. 2018;36:1556. 6. Schmid. JAMA Oncol. 2019;5:1556

ZAKLJUČKI

- Zaviralci CDK 4/6 (prednostno ribociklib in abemaciklib) so v kombinaciji z zaviralcem aromataze standardno zdravljenje v prvi liniji razsejanega HR+, Her2- raka dojk.
- Monoterapija s fulvestrantom ima omejeno aktivnost in je rezervirana za bolnike z majhnim obsegom bolezni in dolgim trajanjem odgovora na predhodno terapijo z zaviralcem CDK 4/6 in zaviralcem aromataze.
- Alpelisib in kapivasertib v kombinaciji s fulvestrantom so učinkoviti po predhodnem zdravljenju z zaviralcem CDK4/6 v kombinaciji z zaviralcem aromataze
- Kombinacija everolimusa in HT je možen izbor zdravljenja po progresu na zaviralec CDK 4/6 v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali fulvestrantom

PERSENOSAN®

Zdravilo rastlinskega izvora, ki vsebuje izvleček korenine baldrijana oz. zdravilne špajke.

Uporablja se za:

- **lajšanje motenj spanja,**
  kot sta nespečnost ali težave z uspavanjem in
- **pomirjanje blage živčne napetosti,**
  kot so psihična obremenitev, nemir
  in razdražljivost.

APTAMEDICA

v sodelovanju z Zentivo.

Zdravilo je na voljo v lekarnah in specializiranih prodajalnah.

www.apta-medica.com

Pred uporabo natančno preberite navodilo!
O tveganju in neželenih učinkih se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zaviralci od ciklina odvisnih kinaz pri zdravljenju zgodnjega HR+ HER-2 – raka dojke

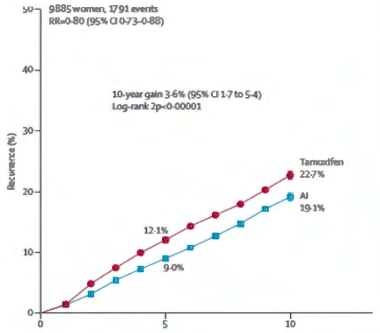
Spomladansko strokovno srečanje Združenja za senologijo 2023

dr. Domen Ribnikar, dr. med.
Sektor internistične onkologije
Onkološki inštitut Ljubljana
Ljubljana, 15.6.2023

Zdravljenje zgodnjega HR+/HER2- raka dojke (2002-2020)

Endokrina terapija/HT
- Tamoksifen
- Aromatazni zaviralci
- Podaljšana endokrina terapija (10 let vs 5 let)
- Ovarijska supresija (LHRH analogi) pri visoko rizičnih premenopavzalnih bolnicah

Kemoterapija/KT
- Dobrobit odvisna od tveganja za oddaljeno ponovitev bolezni in biologije tumorja (genski podpisi)



NCCN guidelines. v.5.2020; EBCTCG. Lancet. 2015;386:1341-1352.

Velika dobrobit 5-letne HT vs brez HT: komplianca je pomembna!

	5 years of tamoxifen vs none: EBCTCG previous meta-analysis[1] (n=10 645)		5 years of aromatase inhibitor vs 5 years of tamoxifen: present meta-analyses* (n=34 882)		5 years of aromatase inhibitor vs none: estimated effects (product of two RRs†)	
	RR (95% CI)	p value	RR (95% CI)	p value	RR (95% CI)	p value
Breast cancer recurrence			ATAC HR=0.83			
During years 0–4	0·53 (0·48–0·57)	2p<0·0001	0·70 (0·64–0·77)	2p<0·0001	0·37 (0·33–0·42)	2p<0·0001
During years 5–9	0·68 (0·60–0·78)	2p<0·0001	0·92 (0·83–1·01)	2p=0·082	0·63 (0·53–0·74)	2p<0·0001
Breast cancer mortality						
During years 0–4	0·71 (0·62–0·80)	2p<0·0001	0·79 (0·67–0·92)	2p=0·002	0·56 (0·46–0·68)	2p<0·0001
During years 5–9	0·66 (0·58–0·75)	2p=0·0001	0·91 (0·80–1·02)	2p=0·12	0·60 (0·50–0·72)	2p<0·0001

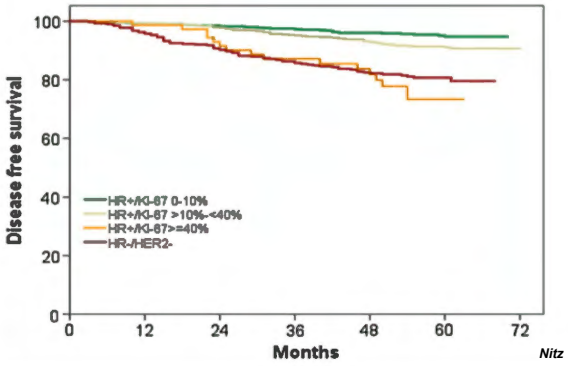
EBCTCG=Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. RR=rate ratio. *Estimated from the aggregated data (appendix). †Estimated rate ratio for 5 years of aromatase inhibitor vs none (RR_3) is obtained by direct multiplication of the rate ratio for 5 years of tamoxifen vs none (RR_1) by the rate ratio for 5 years of aromatase inhibitor vs 5 years of tamoxifen (RR_2) estimated from the aggregated data; 95% confidence limits for RR_3 are $\exp[(o-e)_1/v_1 + (o-e)_2/v_2) - 1{\cdot}96\sqrt{(1/v_1 + 1/v_2)}]$ and $\exp[(o-e)_1/v_1 + (o-e)_2/v_2) + 1{\cdot}96\sqrt{(1/v_1 + 1/v_2)}]$, respectively, where (o–e) and v are the observed minus expected statistics and their variances for the comparisons of 5 years of tamoxifen vs none and 5 years of aromatase inhibitor vs 5 years of tamoxifen (estimated from aggregated data from trials contributing to subtotal (a) in figure 4).

Table: Estimation of the effect of 5 years of an aromatase inhibitor versus no endocrine treatment

EBCTCG, The Lancet (2015) 386:1341-1352

Luminalni B podtip zgodnjega raka dojke: Biologija tumorja pri visoko – rizični bolezni

(WSG PlanB raziskava, 5-letni DFS)



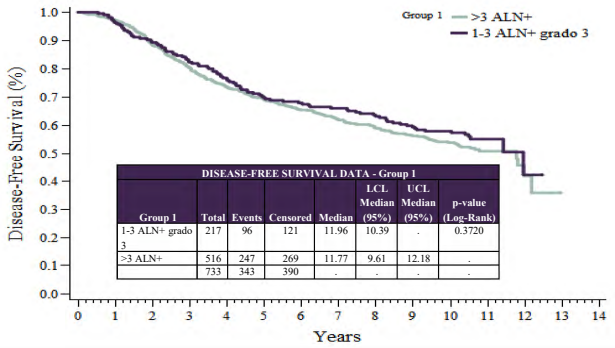
Luminalni A
Luminalni B – srednje visoka proliferacija
Trojno negativni podtip
Luminalni B – visoka proliferacija

Nitz U, et al. Breast Cancer Res Treat 2017;165:573–83.

Izid bolezni pri bolnicah s HR+/HER2- rakom dojke zdravljenih z dopolnilno KT in AIs (GEICAM 9906 in GEICAM 2003-10)

GEICAM spanish breast cancer group

vsaj 4 pozitivne bezgavke ali
1-3 pozitivne bezgavke & gradus 3



DISEASE-FREE SURVIVAL DATA - Group 1

Group 1	Total	Events	Censored	Median	LCL Median (95%)	UCL Median (95%)	p-value (Log-Rank)
1-3 ALN+ grado 3	217	96	121	11.96	10.39	.	0.3720
>3 ALN+	516	247	269	11.77	9.61	12.18	.
	733	343	390	.	.	.	.

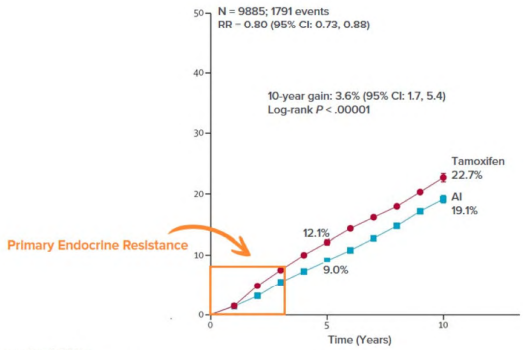
Miguel Martin: GEICAM 9906

Luminalni zgodnji rak dojke

- **Izračun tveganja za oddaljeno ponovitev na podlagi več prognostičnih dejavnikov:**
  - Klinične značilnosti (velikost tumorja, status aksilarnih bezgavk, gradus, histološki tip bolezni itd.)
  - Biološke značilnosti (ER/PR status; Ki67 itd.)
  - Genomske značilnosti (določene z genskimi podpisi)
- **Pri bolnicah z visoko rizičnimi luminalnimi raki dojk**
  - v vsakdanji praksi lahko podcenimo tveganje za zgodnjo ponovitev
  - KT vedno ne prinaša pomembne dobrobiti tem bolnicam
- **Potrebujemo novejše agense za preprečevanje endokrine rezistence in kasnih distalnih relapsov pri luminalnem HR+ zgodnjem raku dojke:**
  - CDK4/6 zaviralci zelo učinkovita zdravila pri zdravljenju razsejanega HR + HER-2 – raka dojke-> smiselno preskušanje pri zgodnji bolezni

Identifying Patients at High Risk of Early Recurrence Events

Rate of Recurrence in Patients With HR+ EBC Treated With Tamoxifen vs AIs, %[a]

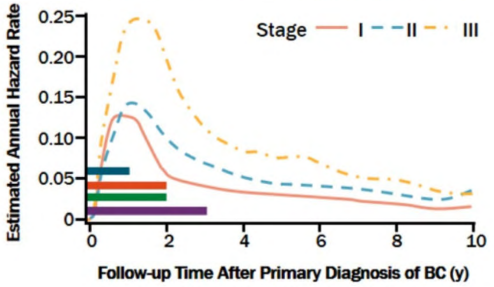


- Endocrine therapies (tamoxifen, AI, ovarian suppression) help mitigate risk of recurrence[b]
- **Unmet need**: Identifying patients with HR+ breast cancer who have primary endocrine resistance and preventing or delaying recurrence with additional therapy

AI, aromatase inhibitor.
a. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Lancet. 2015;386:1341-1352;
b. Cardoso F, et al. Ann Oncol. 2019;30:1194-1220.

Is There a Role for CDK4/6 Inhibition for Early-Stage HR+ Disease?

Risk of First Recurrence After Primary Treatment



- **PENELOPE-B**
  palbociclib
  After neoadjuvant, high risk
- **monarchE**
  abemaciclib
  High-risk anatomic factors, Ki67
- **PALLAS**
  palbociclib
  Stage II, III
- **NATALEE**
  ribociclib
  Stage II, III

Cheng L, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012;21:800-809.

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.

monarchE: Phase 3 Trial of Abemaciclib ± ET in HR+/HER2− High-Risk EBC

Patient Eligibility
- HR+/HER2− high-risk EBC
- Women or men
- Pre-/post-menopausal
- With or without prior adjuvant CT or NACT
- No distant metastases
- Maximum 16 months from surgery to randomization and 12 weeks of ET following the last non-ET

Cohort 1: High risk based on clinicopathologic risk factors:
- ≥ 4 ALNs or
- 1 to 3 ALNs and ≥ 1 of the following:
  - Histologic grade 3
  - Tumor size ≥ 5 cm

ITT includes both cohorts 1 and 2

Cohort 2: High risk based on Ki-67
- 1 to 3 ALNs and
- Centrally tested Ki-67 ≥ 20%
- No grade 3 and tumor size ≥ 5 cm

R 1:1
N = 5637

Abemaciclib 150 mg twice daily + Standard of care ET

Stratification Factors
1. Prior chemotherapy
2. Menopausal status
3. Region

Standard of care ET

Primary endpoint: iDFS

Secondary endpoints: iDFS in Ki-67-high population, DRFS, OS, safety, PRO, and pharmacokinetics

CT, chemotherapy; DRFS, distant relapse-free survival; ET, endocrine therapy; iDFS, invasive disease-free survival; ITT, intention to treat; NACT, neoadjuvant chemotherapy; OS, overall survival; PRO, patient-reported outcomes.
Harbeck N, et al. Ann Oncol. 2021;32:1571-1581.

Značilnosti bolnic v raziskavi

VIRTUAL 2020 ESMO congress

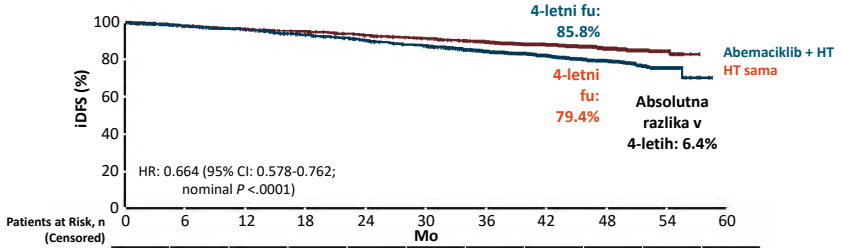
monarchE EARLY BREAST CANCER

		Abemaciklib + HT N = 2808, n (%)	HT sama N = 2829, n (%)
Število pozitivnih pazdušnih bezgavk	0	7 (0.2)	7 (0.2)
	1-3	1119 (39.9)	1143 (40.4)
	≥4 ali več	1680 (59.8)	1679 (59.3)
Histološki gradus	Gradus 1	209 (7.4)	215 (7.6)
	Gradus 2	1373 (48.9)	1395 (49.3)
	Gradus 3	1090 (38.8)	1066 (37.7)
Velikost tumorja	<2 cm	780 (27.8)	765 (27.0)
	2-5 cm	1369 (48.8)	1419 (50.2)
	≥5 cm	610 (21.7)	612 (21.6)
Centralni Ki-67	<20%	953 (33.9)	973 (34.4)
	≥20%	1262 (44.9)	1233 (43.6)
	Neznan	593 (21.1)	623 (22.0)
Progesteronski receptorski status	Pozitiven	2421 (86.2)	2453 (86.7)
	Negativen	298 (10.6)	294 (10.4)

Dodatni visoko rizični dejavniki za bolnice z 1-3 pozitivnimi bezgavkami	Abemaciklib +HT N = 2808, n (%)	HT sama N = 2829, n (%)
Velikost tumorja ≥5 cm (patološko)	249 (8.9)	236 (8.3)
Velikost tumorja ≥5 cm (slikovno)	152 (5.4)	158 (5.6)
Histološki gradus 3	629 (22.4)	618 (21.8)
Centralni Ki-67 ≥20% kot edini faktor	216 (7.7)	237 (8.4)

Johnston S et al. J Clin Oncol. Sept 2020

monarchE: 4-letni iDFS v t.i. "ITT" populaciji (vmesna analiza 2)

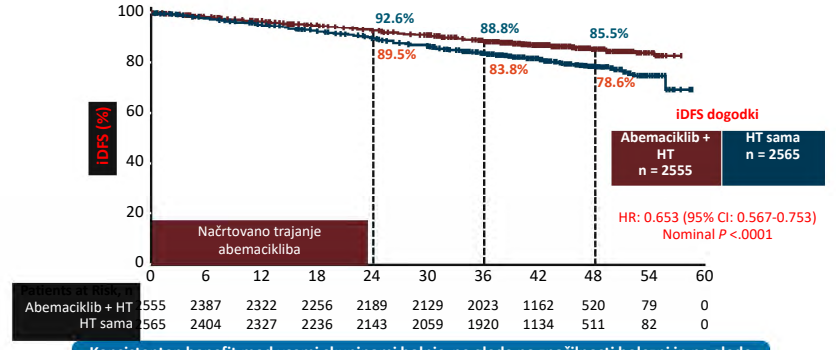


Patients at Risk, n (Censored)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Abemaciklib + HT	2808 (0)	2620 (144)	2548 (169)	2478 (190)	2407 (208)	2345 (226)	2214 (312)	1229 (1263)	521 (1959)	79 (2394)	0 (2472)
HT sama	2829 (0)	2652 (124)	2572 (142)	2474 (164)	2374 (186)	2281 (203)	2103 (320)	1201 (1171)	512 (1834)	82 (2249)	0 (2330)

3-letni iDFS je bil boljši v skupini, ki je prejemala abemaciklib v vseh testiranih skupinah, ne glede na število pozitivnih pazdušnih bezgavk, histološki gradus, velikost tumorja, predhodno prejeto KT, menopavzni status.

Johnston. Lancet Oncol. 2022;[Epub]. Johnston. SABCS 2022. Abstr GS1-09.

monarchE: klinično pomemben benefit v iDFS za skupino 1 (Ki-67 ni bil pomemben dejavnik)

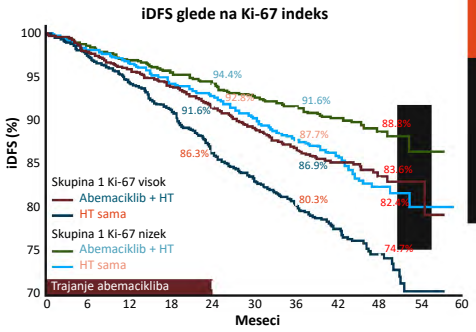


Patients at Risk, n	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Abemaciklib + HT	2555	2387	2322	2256	2189	2129	2023	1162	520	79	0
HT sama	2565	2404	2327	2236	2143	2059	1920	1134	511	82	0

Konsistenten benefit med vsemi skupinami bolnic, ne glede na značilnosti bolezni in ne glede na Ki67 indeks

Johnston. Lancet Oncol. 2022;[Epub].

monarchE: izidi skupine 1 glede na Ki-67 indeks



Izid	Ki-67 visok* Abema + HT (n = 1017)	Ki-67 visok* HT (n = 986)	Ki-67 nizek† Abema + HT (n = 946)	Ki-67 nizek† HT (n = 968)
DRFS dogodki, n	126	193	74	119
HR (95% CI)	0.612 (0.488-0.767)		0.613 (0.458-0.821)	

Visok Ki-67 indeks je bil prognostičen za slabši izid

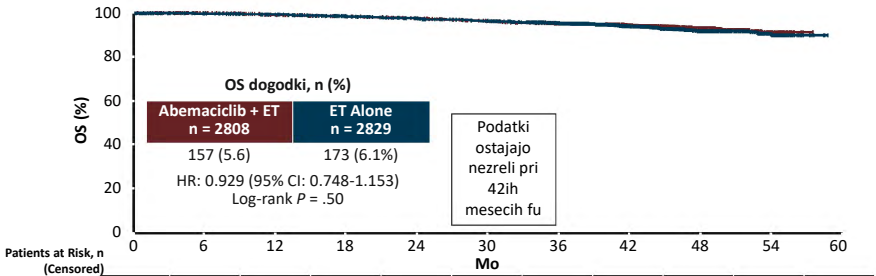
Benefit abemacikliba je bila konsistentna ne glede na Ki-67 indeks

Ki-67 indeks NI prediktiven za benefit abemacikliba

Johnston. Lancet Oncol. 2022;[Epub]. Johnston. SABCS 2022. Abstr GS1-09.

Slide credit: clinicaloptions.com

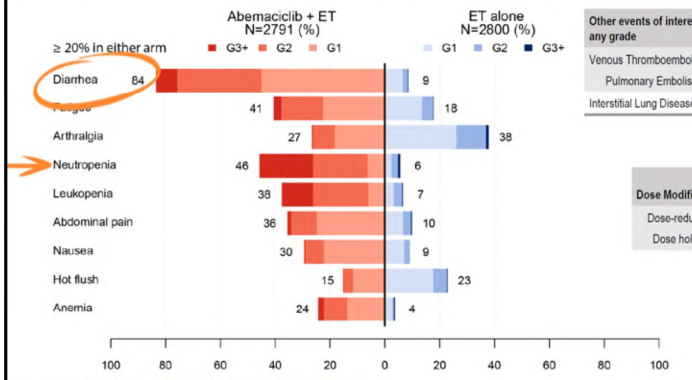
monarchE: Celokupno preživetje (v "ITT" populaciji)



Patients at Risk, n (Censored)											
Abemaciklib + HT	2808 (0)	2665 (138)	2613 (172)	2564 (201)	2516 (228)	2453 (255)	2343 (339)	1330 (1338)	573 (2089)	87 (2564)	0 (2651)
HT sama	2829 (0)	2704 (114)	2663 (145)	2598 (186)	2544 (215)	2494 (237)	2357 (355)	1361 (1317)	578 (2085)	93 (2563)	0 (2656)

Johnston. Lancet Oncol. 2022;[Epub]. Johnston. SABCS 2022. Abstr GS1-09.

monarchE: Safety and Tolerability



Other events of interest, any grade	Abemaciclib + ET N = 2791, %	ET Alone N = 2800, %
Venous Thromboembolism	2.5	0.6
Pulmonary Embolism	1.0	0.1
Interstitial Lung Disease	3.2	1.3

Dose Modification	Abemaciclib + ET N = 2791, %
Dose-reduction due to AE	1187 (42.5%)
Dose hold due to AE	1661 (59.5%)

O'Shaughnessy JA, et al. ESMO Virtual Plenary; October 14-15. 2021.

40

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.

VIRTUAL 2020 ESMO congress

PALLAS: Raziskava faze 3 s palbociklibom in adjuvantno HT

Vključitveni kriteriji:
- Stadij II-III HR+/HER2- rak dojke
- Stanje po zaključeni operaciji, +/- KT, RT
- Znotraj 12 mesecev po diagnozi
- znotraj 6 mesecev po začetku dopolnilne HT
- FFPE tumorski blok na voljo

N=5,600

Stratifikacija
- **Stadij** (IIA vs IIB/III)
- **Kemoterapija** (yes vs no)
- **Starost** (≤50 vs >50)
- **Geografska regija** (N. Amerika vs Evropa vs ostalo)

RANDOMISE

1:1

Skupina A
Palbociklib x 2 leti
(125 mg qd, 3 tedne on/1 teden off)
+
HT*

Skupina B
HT

* Aromatazni inhibitor or tamoksifen, +/- LHRH agonist

Primarni cilj raziskave: čas do prvega oddaljenega razsoja bolezni (iDFS)

PALLAS: Značilnosti bolnic

Med 9/2015 in 11/2018 je bilo vključenih 5760 bolnic (t.i. “ITT” populacijo).

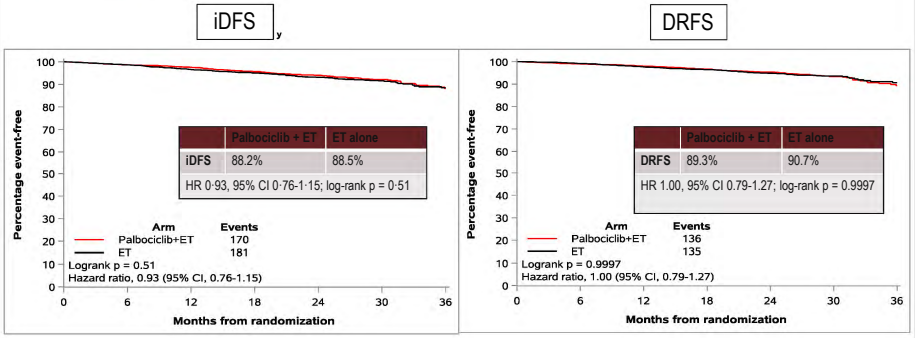
Večina bolnic je imela visok stadij bolezni in je prejela predhodno dopolnilno KT.

58·7% bolnic je imelo visok klinični rizik:

- ≥4 pozitivne bezgavke (≥N2), ali
- 1-3 pozitivne bezgavke z bodisi T3/T4 stadijem in/ali G3 boleznijo

Variable	Palbociklib + HT (N=2,883)	HT (N=2,877)
Starost(leta) – srednja vrednost (referenca)	52 (25 – 90)	52 (22 – 85)
Stadij		
IIA	504 (17·5%)	509 (17·7%)
IIB	968 (33·6%)	951 (33·1%)
III	1402 (48·6%)	1408 (48·9%)
T-Stadij		
T0/T1/Tis/TX	557 (19·3%)	500 (17·4%)
T2	1603 (55·6%)	1636 (56·9%)
T3/T4	722 (25·0%)	741 (25·8%)
N-Stadij		
N0	367 (12·7%)	383 (13·3%)
N1	1427 (49·5%)	1415 (49·2%)
N2	703 (24·4%)	709 (24·6%)
N3	385 (13·4%)	370 (12·9%)
Histološki gradus		
G1	300 (10·4%)	313 (10·9%)
G2	1622 (56·3%)	1658 (57·6%)
G3	836 (29·0%)	767 (26·7%)
Predhodna KT	2384 (82·7%)	2370 (82·4%)
Inicialna dopolnilna HT		
Aromatazni zaviralec	1954 (67·8%)	1918 (66·7%)
Tamoksifen	923 (32·0%)	949 (33·0%)
Konkomitantni dopolnilni LHRH agonist	532 (18·5%)	604 (21.1%)

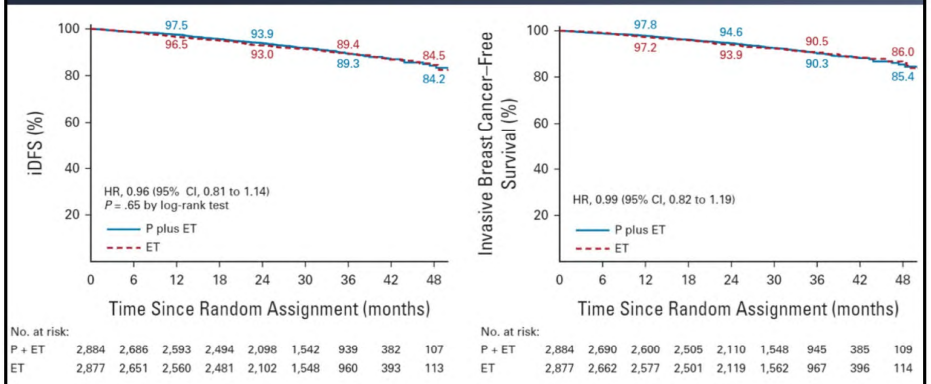
PALLAS: Primarni cilj raziskave (iDFS)



Po srednjem času sledenja 23.7 mesecev ni bilo dokazane signifikantne razlike v 3-letnem iDFS ali DRFS

Efficacy population: Intent-to-treat (ITT) principle, with patients withdrawing consent for all analysis excluded

PALLAS Trial: iDFS and Invasive BC-Free Survival



P, palbociclib.
Gnant M, et al. J Clin Oncol. 2022;40:282-293.

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.

PALLAS: Vzroki za prenehanje zdravljenja

Večina prekinitev zdravljenja s palbociklibom je bila zaradi neželenih učinkov (64.2%).

Pogostost zgodnjih prekinitev zdravljenja dopolnilne Htje bila v obeh skupinah bolnic po 24-ih mesecih 6.9%.

Status bolnice	Palbociklib + HT	HT
Začele palbociklib	2840	
Nadaljujejo s palbociklibom	725 (25·5%)	
Zaključile palbociklib po protokolu	916 (32·3%)	
Zgodnja prekinitev palbocikliba	1199 (42·2%)	
Neželen učinek (vključno z nesprejemljivo toksičnostjo)	770 (64·2%)	
Bolnikova nekomplianca	128 (10·7%)	
Razvoj ponovljene bolezni/sekundarni malignomi	104 (8·7%)	
Prekinitev raziskave	100 (8·3%)	
Ostali razlogi	97 (8·1%)	
Začele HT	2840	2903
Nadaljujejo s HT	2462 (86·7%)	2500 (86·1%)
Nadaljujejo s HT na koncu raziskave	182 (6·4%)	219 (7·5%)
Zgodnja prekinitev HT	196 (6·9%)	184 (6·3%)
Razvoj ponovljene bolezni/sekundarni malignomi	86 (43·9%)	84 (45·7%)
Prekinitev raziskave	49 (25·0%)	39 (21·2%)
Neželen učinek (vključno z nesprejemljivo toksičnostjo)	28 (14·3%)	23 (12·5%)
Bolnikova nekomplianca	12 (6·1%)	10 (5·4%)
Ostali razlogi	21 (10·7%)	28 (15·2%)

PENELOPE-B Trial
Study Design

Palbociclib for residual, high-risk, invasive, HR-positive/HER2-negative EBC

Patient Eligibility
- HR-positive/HER2-negative EBC
- No pCR after NACT
- CPS-EG score ≥ 3 or ≥ 2 with ypN+

Stratification Factors
1. Nodal status: ypN 0-1 vs ypN2-3
2. Age: ≤ 50 vs > 50 y
3. Ki-67: > 15% vs ≤ 15%
4. Region: Asian vs non-Asian
5. CPS-EG score: ≥ 3 vs 2 and ypN+

Primary Endpoint: iDFS

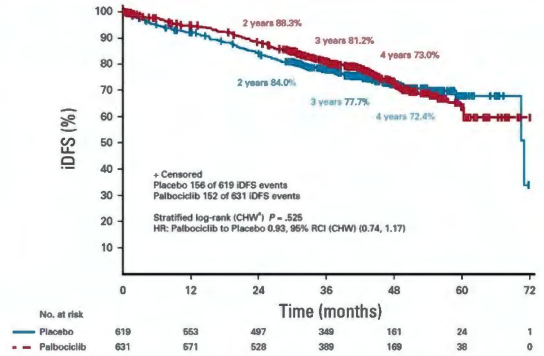
NACT → Surgery ± radiation therapy → R 1:1 (N = 1250)

- **Palbociclib + ET** — 125 mg once daily, days 1 to 21, every 28 d for 13 cycles (n = 631)
- **Placebo** — days 1 to 21, every 28 d for 13 cycles (n = 619)

CPS-EG score, pretreatment clinical stage (CS), posttreatment pathologic stage (PS), estrogen receptor status (E), and grade (G); pCR, pathologic complete response.
Loibl S, et al. Cancer Res. 2021;81(4 Suppl):GS1-02.

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.

PENELOPE-B Trial
Palbociclib Did Not Meet Primary Endpoint



[a]Weighted log-rank test based on the CHW method, taking into account the adaptive sample-size reestimation and group sequential nature of the design.
CHW, Cui-Hung-Wang [method].
Loibl S, et al. J Clin Oncol. 2021;39:1518-1530.

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or

Study findings
- Palbociclib for 1 y in addition to ET did not improve iDFS in women with residual disease after NACT
- Hazard ratio (95% CI): 0.93 (0.74, 1.17), *P* = .525

NATALEE raziskava faze 3 [1,2]

- Odrasle bolnice s HR+/HER2− zgodnjim rakom dojke
- Predhodna HT dovoljena do 12-ih mesecev
- **Anatomski stadij IIA**[a]
  - **N0** z:
    - Gradus 2 tumorjem in visoko rizičnim dejavnikom:
      - Ki-67 ≥ 20%
      - Oncotype DX Breast Recurrence Score ≥ 26 ali
      - Visoko rizičen drug genski podpis
    - Gradus 3
  - **N1**
- **Anatomski stadij IIB**[a]
  - N0 or N1
  - N0, N1, N2, or N3
- **Anatomski stadij III**

N = 5101[b]

R 1:1[c]

- **Ribociklib** 400 mg/dan 3 tedne on/1 teden off za 3 leta
- **NSAI** Letrozol ali anastrozol za≥ 5 let **+ goserelin** pri moških in premenopavzalnih ž
- **NSAI** Letrozol ali anastrozol[d] za ≥ 5 let **+ goserelin** pri moških in premenopavzalnih ž

Primarni cilj
- iDFS z uporabo STEEP kriterijev

Sekundarni cilji
- Obdobje brez relapsa
- CP
- PROs
- Toksičnost in toleranca
- farmakokinetika

Eksploratorni cilji
- Lokoregionalni relaps
- Genska ekspresija in alteracije v ctDNA/ctRNA

Randomizacijska stratifikacija:
Anatomski stadij bolezni: II vs III
Menopavzalni status: moški in premenopavzalne ženske vs postmenopavzalne ženske
Predhodna KT: da vs ne

. ClinicalTrials.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03701334. Accessed April 6 2023. 2. Slamon DJ, et al. *J Clin Oncol.* 2019;37(15 suppl) [abstract TPS597].

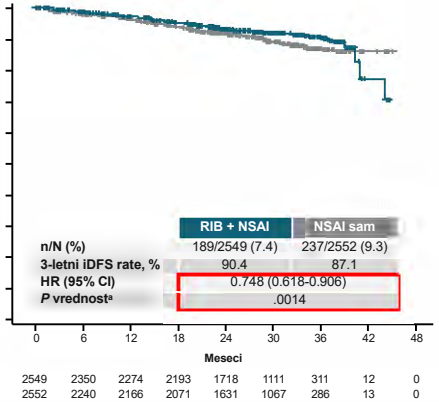
[a] Enrollment of patients with stage II disease was capped at 40%. [b] 5101 patients were randomized from 10 Jan 2019 to 20 April 2021. [c] Open-label design. [d] Per investigator choice.
CT, chemotherapy; ctDNA/RNA, circulating tumor DNA/RNA; EBC, early breast cancer; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hormone receptor; iDFS, invasive disease-free survival; N, node; NSAI, nonsteroidal aromatase inhibitor; OS, overall survival; PAM50, prediction analysis of microarray 50; PK, pharmacokinetics; PRO, patient reported outcome; R, randomized; STEEP, Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials.

Značilnosti bolnic v raziskavi

Dejavnik	RIB + NSAI n = 2549	NSAI sama = 2552	Vsi bolniki N = 5101
Starost, mediana (min-max), leta	52 (24-90)	52 (24-89)	52 (24-90)
Menopavzalni status, n (%)			
Moški[a] in premenopavzalne ženske	1126 (44)	1132 (44)	2258 (44)
Postmenopavzalne ženske	1423 (56)	1420 (56)	2843 (56)
Anatomical stage,[b,c] n (%)			
Stadij IIA	479 (19)	521 (20)	1000 (20)
Stadij IIB	532 (21)	513 (20)	1045 (20)
Stadij III	1528 (60)	1512 (59)	3040 (60)
Nodalni status ob diagnozi, n (%)			
NX	272 (11)	264 (10)	536 (11)
N0	694 (27)	737 (29)	1431 (28)
N1	1050 (41)	1049 (41)	2099 (41)
N2/N3	483 (19)	467 (18)	950 (19)
Predhodna HT, n (%)[d]			
Da	1824 (72)	1801 (71)	3625 (71)
Predhodna (neo)adjuvantna KT, n (%)			
Da	2249 (88)	2245 (88)	4494 (88)
ECOG PS, n (%)			
0	2106 (83)	2132 (84)	4238 (83)
1	440 (17)	418 (16)	858 (17)

CT, chemotherapy; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ET, endocrine therapy; N0, no nodal involvement; N1, 1-3 axillary lymph nodes; N2, 4-9 axillary lymph nodes; N3, ≥ 10 axillary lymph nodes or infra- or supraclavicular lymph nodes; NSAI, nonsteroidal aromatase inhibitor; NX, regional nodes were not assessed; OFS, ovarian function suppression; RIB, ribociclib.
[a] In the RIB + NSAI arm, there were 11 men (0.4%); in the NSAI alone arm, there were 9 men (0.4%). [b] A total of 14 patients with stage I disease were included: 9 (0.4%) in the RIB + NSAI arm and 5 (0.2%) in the NSAI alone arm. [c] Stage is derived using TNM from surgery for patients

Ribociklib povezan s signifikantnim izboljšanjem iDFS



	RIB + NSAI	NSAI sam
n/N (%)	189/2549 (7.4)	237/2552 (9.3)
3-letni iDFS rate, %	90.4	87.1
HR (95% CI)	0.748 (0.618-0.906)	
P vrednost[a]	.0014	

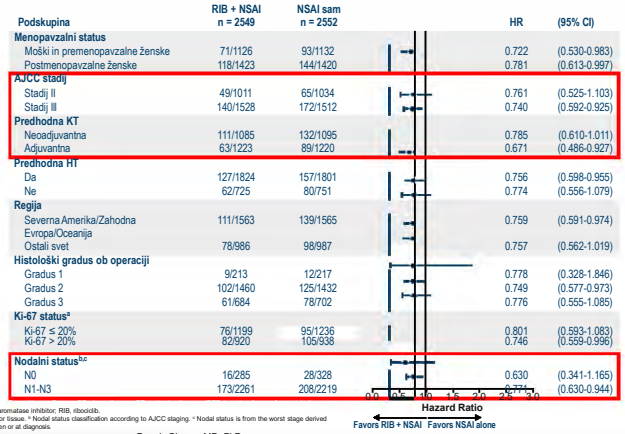
Meseci

RIB + NSAI	2549	2350	2274	2193	1718	1111	311	12	0
NSAI aam	2552	2240	2166	2071	1631	1067	286	13	0

inhibitor; RIB, ribociclib.
[a] One-sided *P* value.

- Glede na p vrednost <0.0014, je bilo zaključeno, da rezultati kažejo statistično signifikantno razliko in klinično superiornost za skupino bolnic, ki je prejemala RIB.
- Absolutni benefit v iDFS za kombinacijo RIBOCIKLIBA + NSAI po 3 - eh letih je 3.3%.
- Tveganje za invazivni dogodek je bilo zmanjšano za 25.2% s kombinacijo RIB+NSAI vs NSAI.

iDFS benefit je konsistenten v vseh podskupinah bolnic



Podskupina	RIB + NSAI n = 2549	NSAI sam n = 2552	HR	(95% CI)
Menopavzalni status				
Moški in premenopavzalne ženske	71/1126	93/1132	0.722	(0.530-0.983)
Postmenopavzalne ženske	118/1423	144/1420	0.781	(0.613-0.997)
AJCC stadij				
Stadij II	49/1011	65/1034	0.761	(0.525-1.103)
Stadij III	140/1528	172/1512	0.740	(0.592-0.925)
Predhodna KT				
Neoadjuvantna	111/1085	132/1095	0.785	(0.610-1.011)
Adjuvantna	63/1223	89/1220	0.671	(0.486-0.927)
Predhodna HT				
Da	127/1824	157/1801	0.756	(0.598-0.955)
Ne	62/725	80/751	0.774	(0.556-1.079)
Regija				
Severna Amerika/Zahodna Evropa/Oceanija	111/1563	139/1565	0.759	(0.591-0.974)
Ostali svet	78/986	98/987	0.757	(0.562-1.019)
Histološki gradus ob operaciji				
Gradus 1	9/213	12/217	0.778	(0.328-1.846)
Gradus 2	102/1460	125/1432	0.749	(0.577-0.973)
Gradus 3	61/684	78/702	0.776	(0.555-1.085)
Ki-67 status[a]				
Ki-67 ≤ 20%	76/1199	95/1236	0.801	(0.593-1.083)
Ki-67 > 20%	82/920	105/938	0.746	(0.559-0.996)
Nodalni status[b,c]				
N0	16/285	28/328	0.630	(0.341-1.165)
N1-N3	173/2261	208/2219	0.771	(0.630-0.944)

0.0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0

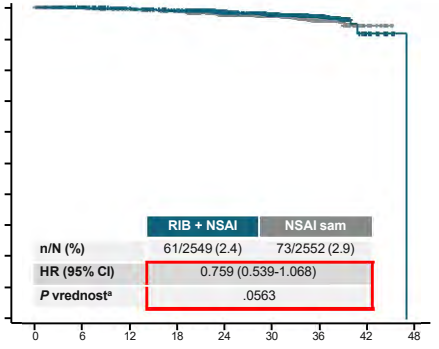
Hazard Ratio

Favors RIB + NSAI Favors NSAI alone

NSAI, nonsteroidal aromatase inhibitor; RIB, ribociclib.
[a] From archival tumor tissue. [b] Nodal status classification according to AJCC staging. [c] Nodal status is from the worst stage derived per surgical specimen or at diagnosis.

PRESENTED BY: Dennis Slamon MD, PhD

Ribociklib je pokazal tudi trend k izboljšanemu CP



	RIB + NSAI	NSAI sam
n/N (%)	61/2549 (2.4)	73/2552 (2.9)
HR (95% CI)	0.759 (0.539-1.068)	
P vrednost[a]	.0563	

Meseci

RIB + NSAI	2549	2405	2337	2303	1905	1338	451	21	0
NSAI sam	2552	2303	2256	2209	1823	1273	385	22	0

HR, hazard ratio; NSAI, nonsteroidal aromatase inhibitor; OS, overall survival; RIB, ribociclib.

- Srednji čas opazovanja za CP je bil 30.4 mesecev.
- Dodatno opazovanje je načrtovano za CP.

PRESENTED BY: Dennis Slamon MD, PhD

Ribociklib v odmerku 400 mg je bil varen in dobro prenosljiv

	RIB + NSAI n = 2524		NSAI sam n = 2444	
NU, %	**Katerikoli Gradus**	**Gradus ≥ 3**	**Katerikoli Gradus**	**Gradus ≥ 3**
Nevtropenija	62.1	43.8	4.5	0.8
Febrilna nevtropenija	0.3	0.3	0	0
Hepatopatija	25.4	8.3	10.6	1.5
QT interval podaljšanje	5.2	1.0	1.2	0.5
ECG QT podaljšanje	4.2	0.2	0.7	0
ILD pnevmonitis	1.5	0	0.8	0.1
Ostali klinično relevantni NU,%				
Artralgija	36.5	1.0	42.5	1.3
Nauzeja	23.0	0.2	7.5	0.04
Glavobol	22.0	0.4	16.5	0.2
Fatigue	21.9	0.7	12.7	0.2
Diareja	14.2	0.6	5.4	0.1
VTE	1.4	0.6	0.6	0.2

preferred terms identified by standardized MedDRA queries for interstitial lung disease.

- Najpogostejši neželeni učinki vseh gradusov, ki so vodili v prekinitev zdravljenja(RIB + NSAI vs NSAI sam):
  - hepatotoksičnost: 8.9% vs 0.1%
  - Artralgija: 1.3% vs 1.9%
- Večina prekinitev zdravljenja z ribociklibom se je zgodila zgodaj v poteku zdravljenja:
  - Srednji čas prekinitve zdravljenja je bil 4 mesece

PRESENTED BY: Dennis Slamon MD, PhD

Why Are the Results Different From Other Adjuvant Trials?

	PENELOPE-B[a]	PALLAS[b]	MONARCH-E[c]
Sample size	1250	5600	5637
Study population	High risk	Moderate to high risk	High risk
Study drug (duration)	Palbociclib (1 year)	Palbociclib (2 years)	Abemaciclib (2 years)
IDFS results, HR (95% CI)	0.93 (0.76, 1.15)	0.93 (0.74, 1.17)	**0.69 (0.58, 0.82)**
3-year IDFS (*P*)	81.2% vs 77.7% (NS)	88.2% vs 88.5% (NS)	**88.8% vs 83.4% (< .0001)**
Discontinuation rate, %	17.5	42.2	17.4
Duration of follow-up, mo	42.8	23.7	27.1

- Higher-risk population: In PALLAS, no benefit with palbociclib in patients with N2/N3 disease (HR = 0.89, 95% CI: 0.68, 1.17); however, subset analysis, and need to exert appropriate caution
- Discontinuation: In PALLAS, no significant differences based on dose exposure noted; however, power limited by few events
- Differences in drugs: Continuous vs intermittent dosing in EBC vs MBC; spectrum and potency of kinome inhibition

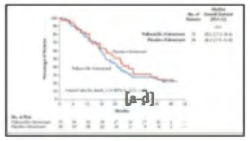
a. Loibl S, et al. J Clin Oncol. 2021;39:1518-1530; b. Mayer EL, et al. Lancet Oncol. 2021;22:212-222; c. O'Shaughnessy J, et al. ESMO 2021. Abstract VP8_2021.

34

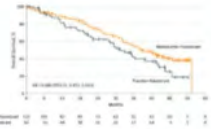
Abemaciclib vs Palbociclib: Primary Endocrine-Resistant Setting[a-d]

OS in Primary Endocrine Resistant MBC

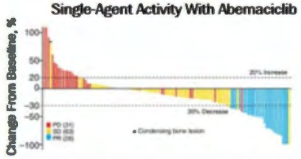
Paloma-3



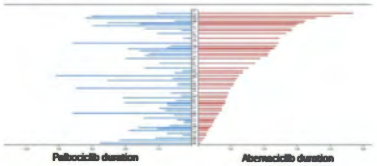
Monarch-2



Single-Agent Activity With Abemaciclib



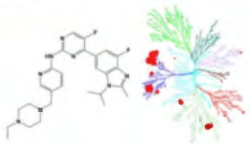
Clinical Benefit With Abemaciclib Post-Palbociclib



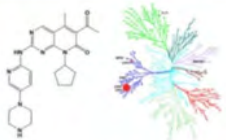
a. Turner NC, et al. N Engl J Med. 2018;379:1926-1936; b. Sledge GW Jr, et al. JAMA Oncol. 2020;6:116-124; c. Dickler MN, et al. Clin Cancer Res. 2017;23:5218-5224; d. Wander SA, et al. J Natl Compr Canc Netw. 2021;1-8.

35

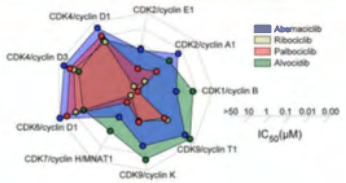
Abemaciclib vs Palbociclib: Molecular Differences[a,b]



Abemaciclib



Palbociclib



- Seemingly similar drugs, but there may be differences in different settings
- Deeper understanding of kinome differences might help identify novel targets
- Hypothesis generating and ideally, we need randomized clinical trial to compare the drugs (neoadjuvant?)

a. Chen P, et al. *Mol Cancer Ther*. 2016;15:2273-2281; b. Hafner M, et al. *Cell Chem Biol*. 2019;26:1067-1080.e8.

Zaključki

Bolnice z zgodnjim HR+ HER-2 – rakom dojke imajo kontinuiran rizik za oddaljen razsoj, tudi 15 let in več po diagnozi kljub standardni dopolnilni HT.

Bolnicam z visoko rizičnim HR + HER-2 – rakom dojke lahko z novejšimi agensi, kot so CDK 4/6 zaviralci (abemaciklib, ribociklib) zmanjšamo tveganje za oddaljen razsoj.

Neželeni učinki različnih CDK 4/6 zaviralcev se deloma razlikujejo in jih z ustrezno podporno terapijo in nižanjem odmerka lahko dobro obvladamo.

KLJUČ ZA
VEČ PRILOŽNOSTI PRI ZDRAVLJENJU
VAŠIH BOLNIKOV
KEYTRUDA®
(pembrolizumab, MSD)
KEYTRUDA je odobrena za zdravljenje 21 indikacij rakavih obolenj[1]
MSD
Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o., Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana, tel: +386 1/ 520 42 01, fax: +386 1/ 520 43 50; Pripravljeno v Sloveniji, 11/2022; SI-KEY-00493 EXP: 11/2024
Samo za strokovno javnost. H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.

Referenca: 1. Keytruda EU SmPC

Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. Terapevtske indikacije: Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom; za adjuvantno zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z melanomom v stadiju IIB, IIC ali III, in sicer po popolni kirurški odstranitvi; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z ≥ 50 % izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z ≥ 1 % izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 10, ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z ≥ 50 % izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino; za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom ledvičnih celic s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi metastatskih lezij, za zdravljenje odraslih z MSI-H (microsatellite instability-high) ali dMMR (mismatch repair deficient) kolorektalnim rakom v naslednjih terapevtskih okoliščinah: prva linija zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka; zdravljenje neoperabilnega ali metastatskega kolorektalnega raka po predhodnem kombiniranem zdravljenju, ki je temeljilo na fluoropirimidinu; in za zdravljenje MSI-H ali dMMR tumorjev pri odraslih z: napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca, tankega črevesa ali žolčnika in žolčnih vodov, pri katerih je bolezen napredovala med ali po vsaj enem predhodnem zdravljenju. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1. Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji z aksitinibom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika ali HER-2 negativnega adenokarcinoma gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10; v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno adjuvantno zdravljenje po kirurškem posegu, je indicirano za zdravljenje odraslih z lokalno napredovalim trojno negativnim rakom dojk ali trojno negativnim rakom dojk v zgodnjem stadiju z visokim tveganjem za ponovitev bolezni; v kombinaciji s kemoterapijo je indicirano za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega trojno negativnega raka dojk pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 in predhodno niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih z napredovalo boleznijo med ali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, je indicirano za zdravljenje persistentnega, ponovljenega ali metastatskega raka materničnega vratu pri odraslih bolnicah, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1. **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbiro bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženosti PD-L1 tumorja potrditi z validirano preiskavo. Testiranje MSI/MMR: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbiro bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrditi z validirano preiskavo. Odmerjanje: Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s cHL, starih 3 leta ali več, ali bolnikih z melanomom, starih 12 let ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil sočasno uporabljenih zdravil. Če se uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (in do maksimalnega trajanja zdravljenja, če je le to določeno za indikacijo). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma ali RCC je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje TNBC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 8 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 4 odmerke po 400 mg na 6 tednov, ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 9 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 5 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Če je aksitinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka aksitiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. V primeru uporabe v kombinaciji z lenvatinibom je treba zdravljenje z enim ali obema zdraviloma prekiniti, kot je primerno. Uporabo lenvatiniba je treba zadržati, odmerek zmanjšati ali prenehati z uporabo, v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lenvatinib, in sicer za kombinacijo s pembrolizumabom. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. Odložitev odmerka ali ukinitev zdravljenja: Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 7.631 bolnikih, ki so imeli različne vrste raka, s štirimi odmerki (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediani čas opazovanja znašal 8,5 meseca (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom pa so bili utrujenost (31 %), diareja (22 %) in navzea (20 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov pri uporabi pembrolizumaba samega za adjuvantno zdravljenje (n = 1.480) je znašala 36,1 % za vse stopnje in 8,9 % od 3. do 5. stopnje, pri metastatski bolezni (n = 5.375) pa 24,2 % za vse stopnje in 6,4 % od 3. do 5. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunsko pogojenih neželenih učinkov. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 3.123 bolnikih z različnimi vrstami raka, ki so v kliničnih študijah prejemali pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (55 %), navzea (54 %), utrujenost (38 %), nevtropenija (36 %), zaprtost (35 %), alopecija (35 %), diareja (34 %), bruhanje (28 %) in zmanjšanje apetita (27 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 67 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 66 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuksimabom 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 %, pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 80 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 77 % in pri bolnicah z rakom materničnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 82 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 75 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z aksitinibom ali lenvatinibom pri napredovalem RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalem EC so ocenili pri skupno 1.456 bolnikih z napredovalim RCC ali napredovalim EC, ki so v kliničnih študijah prejemali 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg aksitiniba dvakrat na dan ali z 20 mg lenvatiniba enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V teh populacijah bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58 %), hipertenzija (54 %), hipotiroidizem (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšan apetit (40 %), navzea (40 %), artralgija (30 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disfonija (28 %), bolečine v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (26 %), izpuščaj (26 %), stomatitis (25 %), zaprtost (25 %), mišično-skeletna bolečina (23 %), glavobol (23 %) in kašelj (21 %). Neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje je bilo pri bolnikih z RCC med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z aksitinibom ali lenvatinibom 80 % in med uporabo sunitiniba samega 71 %. Pri bolnicah z EC je bilo neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom 89 % in med uporabo kemoterapije same 73 %. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za dodatne informacije o varnosti v primeru uporabe pembrolizumaba v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za posamezne komponente kombiniranega zdravljenja. **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V. , Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozems

MSD
Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.,
Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana,
tel: +386 1/ 520 42 01, fax: +386 1/ 520 43 50;
Pripravljeno v Sloveniji, 11/2022; SI-KEY-00493 EXP: 11/2024

Samo za strokovno javnost.

H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.

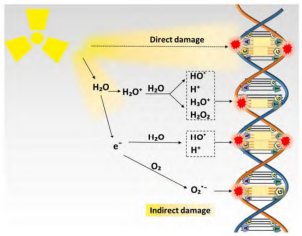
Toksičnost sočasnega zdravljenja z zaviralci od ciklina odvisnih kinaz in obsevanjem

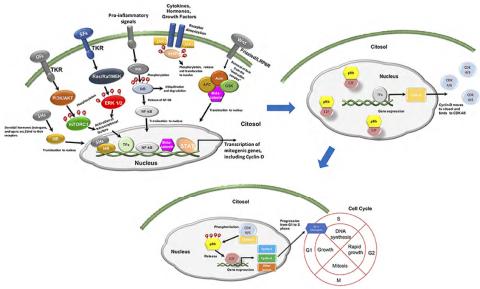
Jasenka Gugić
Sektor RT, OI

Ljubljana, 15.6.2023

Sočasno zdravljenje z zaviralci od ciklina odvisnih kinaz (CDKI) in obsevanjem (RT)

- Vpliv na tumor
- Varnost sočasnega zdravljenja



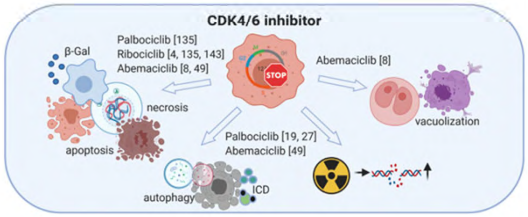


Schettini F et al. CDK 4/6 Inhibitors as Single Agent in Advanced Solid Tumors. Front Oncol, 2018
Wang H et al. Hypoxic Radioresistance: Can ROS Be the Key to Overcome It? Cancers, 2019.

Vpliv na tumor

- CDK 4/6 zaviralci se selektivno vežejo na kompleks ciklin D1-CDK 4/6 => blokira napredovanje celic iz faze G1 v fazo S

- Izboljša učinkovitost RT
  - Celice so bolj radiorezistentne v zgodnji in pozni S fazi in bolj radiosenzitivne v G1/S in G2/M
  - Z zaviranjem popravljalnih mehanizmov prekinitev dvojne verige DNA
- Predklinični podatki



Riess C. et al. Cyclin-dependent kinase inhibitors in head and neck cancer and glioblastoma—backbone or add-on in immune-oncology?. Cancer Metastasis Rev, 2021.

Palbociklib - PALOMA-2, PALOMA-3

Izključitveni kriteriji:

- RT ≤ 2 tedna pred randomizacijo
- ≥ 25 % kostnega mozga v polju RT, neodvisno kdaj je bilo izvedeno

Sočasna RT ni bila dovoljena, razen paliativna – za boleče kostne zasevke, ki so bili prisotni ob vključitvi (in ne v primeru, da gre za progres bolezni), **prekinitev zdravljenja** s palbociklibom/placebo 1 dan prej in nadaljevanje po 1 tednu pavze

- Ostala RT => prehod iz faze aktivnega zdravljenja v fazu spremljanja

Palbociklib - PALLAS (dopolnilno zdravljenje)

- Dopolnilno RT pri 2558 bolnic (88.7 %) v skupini s palbociklibom in pri 2560 bolnic (89 %) v placebo skupini
- Pogoj – pričetek zdravljenja po zaključeni RT => **brez sočasnega zdravljenja**

Ribociklib - MONALEESA-2, MONALEESA-3* in MONALEESA-7

Izključitveni kriteriji:

- RT ≤ kot 4 tedne ali ≤ 2 tedna (manjše polje, paliativni namen) pred randomizacijo
- neokrevanje od stranskih učinkov RT vsaj do 1. stopnje (razen alopecije)
- ≥ 30 % kostnega mozga v polju RT, neodvisno kdaj je bilo izvedeno

Sočasna RT ni bila dovoljena, razen paliativna – za boleče kostne zasevke, pod pogojem da ne zajema > 25 % kostnega mozga

*Možganski zasevki, razen če je zdravljenje (RT/operacija) zaključeno pred ≥ 4 tedne, če gre za stabilno bolezen v CŽS, niso na zdravljenju s kortikosteroidi in določenimi antiepileptiki

Abemaciklib - MONARCH-2, MONARCH-3

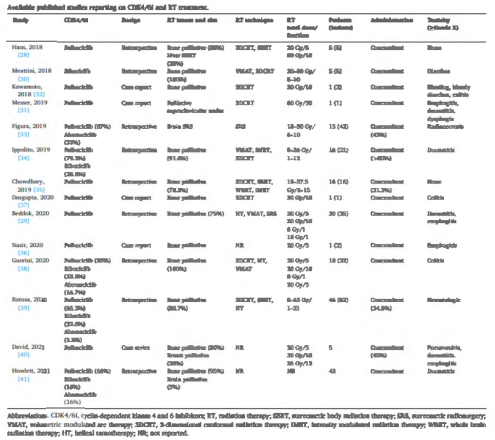
Izključitveni kriteriji

- paliativna RT ≤ 2 tedna pred randomizacijo
- neokrevanje od stranskih učinkov RT vsaj do 1. stopnje

Sočasna RT/operacija za lokoregionalno bolezen; pavza zdravljenja vsaj 7 dni pred operacijo in vsaj 14 dni po operaciji/RT, vsi ostali z RT so bili iz študije izključeni

Težave

- Majhno število bolnic (“case report”-i in majhne retrospektivne študije)
- Heterogena populacij bolnic, heterogenost zdravljenja z RT – različne tehnike, doze, frakcionacije



Available published studies reporting on CDK4/6i and RT treatment.

Study	CDK4/6i	Design	RT tissue and site	RT technique	RT total dose/fraction	Patients (Patients)	Adverse/Immunities	Toxicity Grade≥ 3)
Hans, 2018 [28]	Palbociclib	Retrospective	Bone palliative (88%) Liver SBRT (20%)	3DCRT, SBRT	30 Gy/6 fr 60 Gy/8	6 (6)	Concomitant	None
Mentrini, 2018 [30]	Ribociclib	Retrospective	Bone palliative (100%)	WMAT, 3DCRT	20–30 Gy/ 5–10	5 (5)	Concomitant	Diarrhea
Kawamoto, 2018 [32]	Palbociclib	Case report	Bone palliative	3DCRT	30 Gy/10	1 (2)	Concomitant	Bleeding, bloody diarrhea, colitis
Mercer, 2019 [31]	Palbociclib	Case report	Palliative supraclavicular nodes	3DCRT	60 Gy/30	1 (1)	Concomitant	Esophagitis, dermatitis, dysphagia
Figura, 2019 [33]	Palbociclib (57%) Abemaciclib (29%)	Retrospective	Brain SRS	SRS	18–30 Gy/ 6–10	15 (42)	Concomitant (43%)	Radionecrosis
Ippolito, 2019 [34]	Palbociclib (79.3%) Ribociclib (20.8%)	Retrospective	Bone palliative (97.6%)	WMAT, SBRT, 3DCRT	8–30 Gy/ 1–15	16 (21)	Concomitant (>85%)	Dermatitis
Chowdhary, 2019 [35]	Palbociclib	Retrospective	Bone palliative (78.3%)	3DCRT, SBRT, WMAT, IMRT	18–37.5 Gy/5–15	16 (16)	Concomitant	None
Dasgupta, 2020 [37]	Palbociclib	Case report	Bone palliative	3DCRT	30 Gy/10	1 (1)	Concomitant	Colitis
Bedrisk, 2020 [29]	Palbociclib	Retrospective	Bone palliative (75%)	RT, VMAT, SRS	20 Gy/5 30 Gy/10 6 Gy/1 18 Gy/1 30 Gy/5	30 (35)	Concomitant	Dermatitis, esophagitis
Nasir, 2020 [36]	Palbociclib	Case report	Bone palliative	NR	30 Gy/10	1 (2)	Concomitant	Esophagitis
Guerini, 2020 [38]	Palbociclib (30%) Ribociclib (33.3%) Abemaciclib (16.7%)	Retrospective	Bone palliative (100%)	3DCRT, WT, WMAT	30 Gy/5 30 Gy/10 8 Gy/1 30 Gy/5	18 (33)	Concomitant	Colitis
Ratosa, 2021 [39]	Palbociclib (61.3%) Ribociclib (23.0%) Abemaciclib (5.3%)	Retrospective	Bone palliative (80.7%)	3DCRT, SBRT, RT	8–43 Gy/ 1–21	46 (52)	Concomitant (34.8%)	Hematologic
David, 2021 [40]	Palbociclib	Case series	Bone palliative (80%) Breast palliative (20%)	NR	30 Gy/5 30 Gy/10 36 Gy/15	5	Concomitant (40%)	Pancytopenia, dermatitis, esophagitis
Howlett, 2021 [41]	Palbociclib (58%) Ribociclib (16%) Abemaciclib (16%)	Retrospective	Bone palliative (95%) Brain palliative (5%)	NR	NR	43	Concomitant	Dermatitis

Abbreviations: CDK4/6i, cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors; RT, radiation therapy; SBRT, stereotactic body radiation therapy; SRS, stereotactic radiosurgery; VMAT, volumetric modulated arc therapy; 3DCRT, 3-dimensional conformal radiation therapy; IMRT, intensity modulated radiation therapy; WMAT, whole brain radiation therapy; HT, helical tomotherapy; NR; not reported.

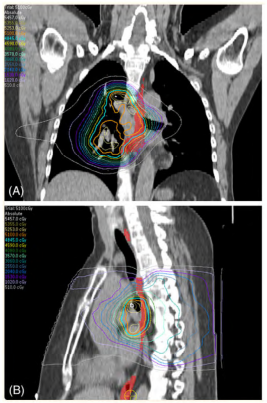
Meattini I et al. A. Integrating radiation therapy with targeted treatments for breast cancer: From bench to bedside. Cancer Treat Rev, 2022.

Glavne ugotovitve

- Povzročijo mirovanje v netumorskih tkivih => zaščitni učinek, npr. za krvotvorna tkiva in tkiva gastrointestinalnega trakta, po drugi strani počasno okrevanje
- Stranski učinki sočasnega zdravljenja so primerljivi s stranskimi učinki samih zdravil (zlasti hematološki)
- Nekoliko večji delež stranskih učinkov 3. in 4. stopnje – manj komforne tehnike, večji obsevalni volumni
- Vloga **individualne občutljivosti** za RT, **predhodne/spremljajoče bolezni**
- **Anatomska lokacija** (pljuča, gastrointestinalni trakt vs. jetra, hrbtenjača, možgani)

Primer – ezofagitis (I)

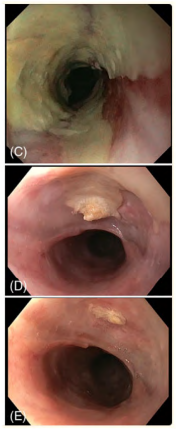
- 58-letna bolnica, po dopolnilni RT dojke L (50 + 15 Gy), po 14-ih letih 46 Gy na L torakalno steno in parasternalne bezgavke
- Po 5-ih letih 51 Gy/17 fr. na mediastinum in D hilus, na zdravljenju s fulvestrantom in palbociklibom
- Palbociklib je opustila 3–4 dni pred RT in nadaljevala 8–9 dni po RT
- Disfagija v času RT



van Aken ESM et al. Unexpected toxicity of CDK4/6 inhibitor palbociclib and radiotherapy. Cancer Rep (Hoboken), 2022.

Primer – ezofagitis (II)

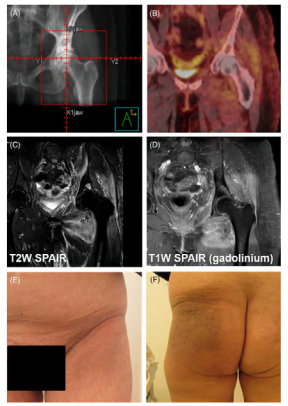
- Ezofagoskopija po 3-eh mesecih ulkus in stenoza, prekinitev zdravljenja s palbociklibom => bistveno izboljšanje, po 4.5 in 5.5 mesecih (površinski ulkus)
- Po 5.5 mesecih ponovna uvedba palbocikliba, zdravilo je jemala 5 mesecev, do progresa bolezni, brez poslabšanja ezofagitisa



van Aken ESM et al. Unexpected toxicity of CDK4/6 inhibitor palbociclib and radiotherapy. Cancer Rep (Hoboken), 2022.

Primer - dermatitis

- 60-letna bolnica s kostnimi zasevki na zdravljenju s fulvestrantom in palbociklibom
- 2-krat paliativna RT L kolka (sočasno) – na začetku 8 Gy/1 fr. in 16 Gy/2 fr.
- Po 4-ih mesecih edem, rdečina in bolečina na koži, po 5-ih mesecih hiperpigmentacija in induracija
- Po 6-ih mesecih še vedno prisotne bolečine, kljub analgetičnem in antiedematoznem zdravljenju



van Aken ESM et al. Unexpected toxicity of CDK4/6 inhibitor palbociclib and radiotherapy. Cancer Rep (Hoboken), 2022.

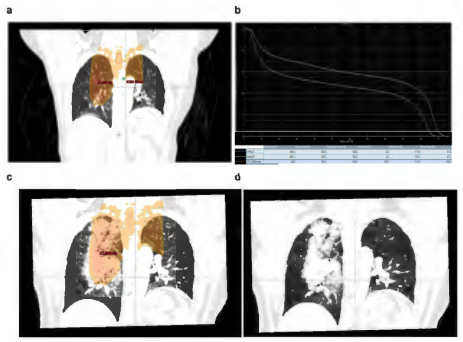
Primer - enterokolitis

- 64-letna bolnica s kostnimi zasevki
- Po 2-eh mesecih zdravljenja z letrozolom in palbociklibom paliativna RT (20 Gy/5 fr.) medenice D, sočasno s palbociklibom
- Enterokolitis 3. stopnje, hospitalizirana 10 dni, simtopmatsko zdravljenje
- CT – edem črevesnih vijug
- 2 meseca po zaključeni RT težave z občasno drisko

van Aken ESM et al. Unexpected toxicity of CDK4/6 inhibitor palbociclib and radiotherapy. Cancer Rep (Hoboken), 2022.

Primer - pnevmonitis

- 43-letna bolnica s karcinomom dojke, dopolnilna RT dojke
- Po 21-ih letih paliativna RT mediastinalnih bezgavk (20 Gy/5 fr.)
- 4 mesece po zaključeni RT uvedba palbocikliba in letrozola, po 1 tednu pnevmonitis na področju obsevalnega polja
- Prekinitev jemanja palbocikliba, atb, kortikosteroidi => respiratorna odpoved => smrt zaradi pnevmonitisa (“recall” fenomen po RT, povzročen s palbociklibom)



David S et al. Enhanced toxicity with CDK 4/6 inhibitors and palliative radiotherapy: Non-consecutive case series and review of the literature. Transl Oncol, 2021.

Potekajoče raziskave

Ongoing prospective trials evaluating the combination of CDK4/6i and RT.

Study Identifier	Drug	Title	Study Phase	Patients	End Of Study	Primary Objective	RT details
NCT03691493 (ASPIRE)	Palbociclib	Radiation Therapy, Palbociclib, and Hormone Therapy in Treating Breast Cancer Patients With Bone Metastasis	II	46	08/ 2022	3-month ORR	RT (30 Gy/10 fr or 20 Gy/ 5 fr) up to 4 not overlapped sites containing bone metastases.
NCT03870919 (PALATINE)	Palbociclib	Locoregional Treatment and Palbociclib in de Novo, Treatment Naive, Stage IV ER+, HER2- Breast Cancer Patients	NA	200	10/ 2026	OS	Loco-regional treatment of the primary tumor will be performed after 6 courses of systemic treatment: surgery with or without RT, or exclusive RT.
NCT03750396 (CLEAR)	CDK4/6i or mTORi	Local Treatment in ER-positive/HER2-negative Oligo-metastatic Breast Cancer	II	110	07/ 2025	PFS	Surgery, SBRT (57-97.5 Gy/6–10 fr) or radiofrequency ablation.
NCT04585724	Palbociclib Ribociclib Abemaciclib	Evaluation of Radiosurgery With Concurrent Cyclin-Dependent Kinase 4/ 6 Inhibitors in the Treatment of Brain Metastases	NA	25	09/ 2021	CNS toxicity (Grade 3 + RT-related)	SRS will be performed within 2 weeks from drug beginning; RT dose not specified.
NCT04563507 (CIMER)	Palbociclib	Combined Immunotherapies in Metastatic ER + Breast Cancer	II	102	10/ 2025	PFS	Patients will add palbociclib on day 21, after completion of I-SBRT (50 Gy/5 fr).

Abbreviations. CDK4/6i, cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors; mTORi, mammalian target of rapamycin inhibitors; ER, estrogen receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor-2; NA, not available; ORR, objective response rate; OS, overall survival; CNS, central nervous system; RT, radiation therapy; PFS, progression-free survival; fr, fractions; SRS, stereotactic radiosurgery; SBRT, stereotactic body radiation therapy; I-SBRT, Immunogenic-SBRT.

Meattini I et al. A. Integrating radiation therapy with targeted treatments for breast cancer: From bench to bedside. Cancer Treat Rev, 2022.

Priporočila za kombinirano zdravljenje

Agents	Drug	Suggestions
BRAF and MEK inhibitor	Vemurafenib and dabrafenib; trametinib	Suspend 3 d before and after RT. Suspend 1-2 d before and after RT.
EGFR and ALK inhibitor	Cetuximab; erlotinib and gefitinib; crizotinib and ostmertinib	Suspend the week of radiation if SBRT. Suspend 1-2 d before and after RT. Suspend ≥2 d before and after RT.
VEGF inhibitor	Bevacizumab; sorafenib and sunitinib	Suspend 4 d before and after RT. Suspend 5-10 d before and after RT.
Cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitors 4-6	Palbociclib and ribociclib	Suspend 3 d before and after RT.
Immunotherapy	Ipilimumab; other	Suspend 2 d before and after RT if 8 Gy in single fraction to bone. Insufficient data to recommend with moderate and ultrafractionation RT; caution suggested on an individual basis.
HER2 target therapy	Trastuzumab and pertuzumab; lapatinib; T-DM1	Generally safe to use concomitantly with RT. Insufficient data to recommend with moderate and ultrafractionation RT; caution suggested on an individual basis. Insufficient data to recommend with moderate and ultrafractionation RT; caution suggested on an individual basis.

Abbreviations: ALK = anaplastic lymphoma kinase; EGFR = epidermal growth factor receptor; RT = radiation therapy; SBRT = stereotactic body RT; VEGF = vascular endothelial growth factor; CDK = cyclin-dependent kinase; TDM1 = trastuzumab emtansine.

Guimond E et al. Safety and Tolerability of Metastasis-Directed Radiation Therapy in the Era of Evolving Systemic, Immune, and Targeted Therapies. Adv Radiat Oncol, 2022.

Priporočila za kombinirano zdravljenje

Recommendations based on preclinical and clinical available evidence on how to properly integrate radiation therapy with approved drugs for breast cancer.

Family drug	Drug	Preclinical Effectiveness	Clinical Toxic effect	LoE	Recommendation concomitant treatment	Drug 5-half-lives, days*
CDK4/6i	Palbociclib	**Increased**	**Increased**	4	Cautionary	5.8
	Ribociclib	**Increased**	**Increased**		Cautionary	6.7
	Abemaciclib	**Increased**	**Increased**		Cautionary	5
PI3Ki	Alpelisib	**Increased**	**Uncertain**	4	Unsuitable	1.9
mTORi	Everolimus	**Increased**	**Increased**		Unsuitable	6.2
Anti-HER	Trastuzumab	**Increased**	**Safe**	3	Suitable	175
	Pertuzumab	**Increased**	**Safe**		Suitable	90
	Lapatinib	**Increased**	**Safe**		Suitable	5
	T-DM1	**Uncertain**	**Uncertain/Safe**		Cautionary	20
PARPi	Olaparib	**Increased**	**Increased**	4	Unsuitable	3.1
	Talazoparib	**Increased**	**Increased**		Unsuitable	18.7
Immunotherapy	Atezolizumab	**Uncertain**	**Safe**	4	Suitable	135
	Pembrolizumab	**Uncertain**	**Safe**		Suitable	110

Abbreviations. CDK4/6i, cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors; PI3Ki, phosphatidyl-inositol-3-kinase inhibitors; mTORi, mammalian target of rapamycin inhibitors; HER, human epidermal growth factor receptor; PARPi, poly(ADP-ribose) polymerases inhibitors; LoE, level of evidence.

° Level of Evidence followed the OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf.

* Radiation therapy is defined concomitant if a drug is administered within its 5-half-lives.

Meattini I et al. A. Integrating radiation therapy with targeted treatments for breast cancer: From bench to bedside. Cancer Treat Rev, 2022.

Zaključek

- Predvideti možne zaplete, zlasti na podlagi predhodnih/spremljajočih bolezni in anatomske lokacije
- Prekinitev zdravljenja s CDKI z ustrezno prilagojeno pavzo

Daljše preživetje

TRODELVY®▼
sacituzumab govitekan
200 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Izboljšajte izide bolnikov z mTNRD v 2L in pozneje z zdravilom TRODELVY

Za uporabo že v
2L mTNRD

Smernice ESMO priporočajo zdravilo TRODELVY kot prednostno možnost za 2L zdravljenja mTNRD[2]

Mediani OS
1 LETO

Mediani OS:
11,8 meseca z zdravilom TRODELVY (95 % IZ [10,5–13,8]) in 6,9 meseca s kemoterapijo z eno samo učinkovino (95 % IZ [10,5–13,8], p < 0,0001)*[1]

Dobro opredeljena
VARNOST

Zaradi neželenih učinkov je zdravilo TRODELVY prenehalo uporabljati < 5 % bolnikov[4]
NOBENE z zdravilom povezane smrti v skupini z zdravilom TRODELVY[3]

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi za zdravilo TRODELVY obsegajo sledljivost, hudo ali smrtno nevarno nevtropenijo, hudo drisko, preobčutljivost, navzeo in bruhanje, uporabo pri bolnikih z zmanjšano aktivnostjo UGT1A1, embriofetalno toksičnost in natrij.

SKRAJŠANI POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA TRODELVY

Ime zdravila:▼Trodelvy 200 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje. **Kakovostna in količinska sestava:** Ena viala s praškom vsebuje 200 mg sacituzumaba govitekana. Po rekonstituciji vsebuje en mililiter raztopine 10 mg sacituzumaba govitekana. Sacituzumab govitekan je konjugat protitelesa in zdravila (ADC, *antibody-drug conjugate*), ki je usmerjen proti Trop-2. Sacituzumab je humanizirano monoklonsko protitelo (hRS7 IgG1κ), ki prepoznava Trop-2. Majhna molekula, SN-38, je inhibitor topoizomeraze I, ki je kovalentno pritrjena na protitelo s povezovalcem, ki se lahko hidrolizira. Na vsako molekulo protitelesa je pritrjenih približno 7–8 molekul SN-38. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Trodelvy v obliki monoterapije je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neoperabilnim ali metastatskim trojno negativnim rakom dojke (mTNBC- *metastatic triple-negative breast cancer*), ki so prejeli dve ali več predhodnih sistemskih terapij, od katerih je bila vsaj ena za napredovalo bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Trodelvy smejo bolnikom predpisovati in dajati le zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje z uporabo zdravil proti raku, v okolju, v katerem je na voljo popolna oprema za oživljanje. Priporočeni odmerek sacituzumaba govitekana je 10 mg/kg telesne mase, ki se daje v obliki intravenske infuzije enkrat na teden na 1. in 8. dan 21-dnevnega cikla zdravljenja. Zdravljenje je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Podrobnejše informacije o preventivnem zdravljenju, prilagajanje odmerka zaradi reakcij, povezanih z infundiranjem ter prilagajanje odmerka zaradi neželenih učinkov, lahko najdete v SmPC za zdravilo Trodelvy. Pri bolnikih, starih ≥ 65 let, bolnikih z blago jetrno ali blago ledvično okvaro, odmerka ni treba prilagajati. Varnost in učinkovitost sacituzumaba govitekana pri otrocih, starih od 0 do 18 let, še nista bili dokazani. Način uporabe: Sacituzumab govitekan je samo za intravensko uporabo. Dajati ga je treba v obliki intravenske infuzije in ne v obliki intravenskega potisnega ali bolusnega infundiranja. Navodila glede infundiranja in rekonstitucije zdravila najdete v SmPC za zdravilo Trodelvy. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Sacituzumab govitekan lahko povzroči hudo ali smrtno nevarno nevtropenijo, hudo drisko, hudo in smrtno nevarno preobčutljivost. Sacituzumab govitekan je emetogen. Bolnike z znano zmanjšano aktivnostjo UGT1A1 je treba pozorneje opazovati glede neželenih učinkov. Nosečnice in ženske v rodni dobi je treba seznaniti z možnim tveganjem za plod ter preveriti status nosečnosti. To zdravilo bo za dajanje nadalje pripravljeno z raztopino, ki vsebuje natrij, kar je treba upoštevati pri skupnem dnevnem vnosu natrija za bolnika iz vseh virov. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Inhibitorji ali induktorji UGT1A1 naj bi povečali oziroma zmanjšali izpostavljenost SN-38. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi ter moški bolniki s partnericami v rodni dobi, morajo med zdravljenjem in še 6 mesecev (moški bolniki 3 mesece) po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo. Podatki o uporabi sacituzumaba govitekana pri nosečnicah niso na voljo, vendar pa lahko glede na mehanizem delovanja sacituzumab govitekan povzroči teratogenost in/ali embriofetalno smrt, če se ga daje med nosečnostjo. Ni znano, ali se sacituzumab govitekan ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka se ne more izključiti. Podatkov pri ljudeh o učinku sacituzumaba govitekana na plodnost ni na voljo. **Neželeni učinki:** Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri bolnikih, zdravljenih s sacituzumabom govitekanom, so bili: driska (64,5 %), navzea (64,2 %), nevtropenija (64,2 %), utrujenost (52,5 %), alopecija (44,3 %), anemija (43,2 %), bruhanje (38,0 %), konstipacija (36,3 %), zmanjšan apetit (28,1 %), kašelj (22,7 %) in bolečine v trebuhu (20,8 %). Najpogostejša resna neželena učinka, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih s sacituzumabom govitekanom, sta bila febrilna nevtropenija (4,5 %) in driska (3,6 %). **Način in režim predpisovanja ter izdaje zdravila:** H- Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Gilead Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, T45 DP77, Irska **Datum zadnje revizije besedila:** 07/2022

▼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 neposredno na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si

Pred predpisovanjem preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.
Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na: Lenis d.o.o., Litostrojska cesta 52, 1000 Ljubljana, Slovenija, telefon: 01 235 07 00.

*Ocenjeno z neodvisnim centralnim pregledom v populaciji ZNZ. Izboljšanje OS v populaciji za primarno analizo se je skladalo s tistim v populaciji ZNZ (mediani OS: 12,1 meseca v prim. z 6,7 meseca, HR 0,48, p < 0,0001). Populacija za primarno analizo je obsegala bolnike, ki izhodiščno ne trenutno ne v anamnezi niso imeli možganskih zasevkov (n = 468). Populacija ZNZ je obsegala bolnike, ki so izhodiščno imeli možganske zasevke, in tiste, ki jih niso imeli (N = 529). Datum končne zaključitve podatkovne zbirke o populaciji je ZNZ 25. februar 2021.[1]

2L = druga linija, ESMO = Evropsko združenje za internistično onkologijo (*European Society for Medical Oncology*), IZ = interval zaupanja, mTNRD = razsejani trojno negativni rak dojke, OS = celokupno preživetje (*overall survival*), HR = razmerje ogroženosti (*hazard ratio*), ZNZ = z-namenom-zdravljenja.

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Trodelvy, julij 2022. 2. Gennari A, *et al. Ann Oncol.* 2021;32(12):1475–1495. 3. Bardia A, *et al. N Engl J* Med. 2021;384(16):1529-1541. 4. Hurvitz SA, *et al. Poster.* ESMO BC. 2022 (Poster 168P).

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST.
Datum priprave gradiva: april 2023, PG-4-2023-327-SI

GILEAD Lenis

Zdravljenje visceralne krize pri HR+ HER2- raku dojk

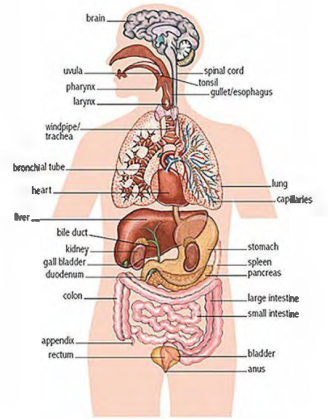
Doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

NIH NATIONAL CANCER INSTITUTE

- Viscera: Mehki notranji telesni organi
  - pljuča, srce
  - organi prebavnega trakta,
  - organi urogenitalnega sistema

Kaj je visceralna bolezen?

- Gre za zasevke v mehkih notranjih telesnih organih
- Rak dojke najpogosteje zaseva v naslednje visceralne organe:
  - jetra
  - pljuča/plevra
  - perikard
  - peritonej



https://i.pinimg.com/originals/80/19/74/8019746c0681b7b9dccf117410c00e20.jpg

Definicija visceralne krize (VK) – ni jasne definicije

Prva definicija visceralne krize

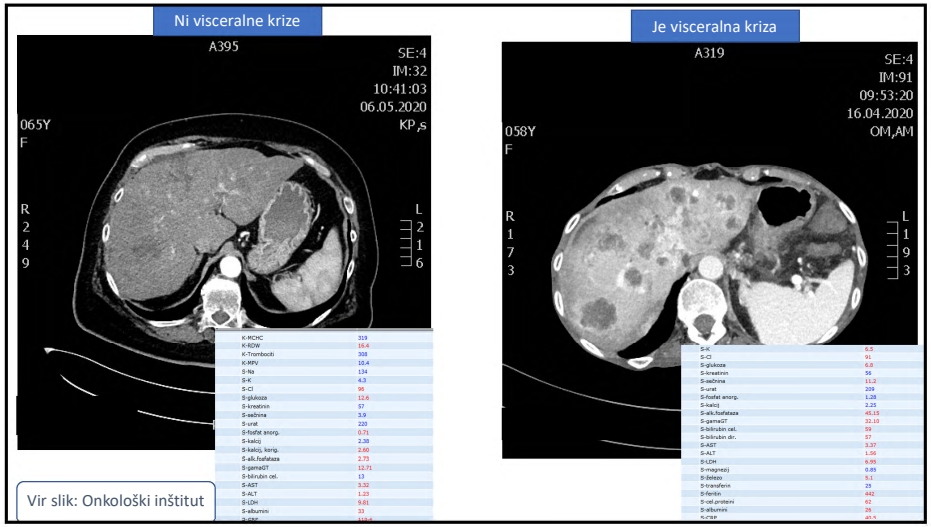
- ESO-ESMO priporočila th. metastatskega raka dojk - ABC2 (2014):
- Stanje **resne disfunkcije organov**, ne le prisotnost visceralnih metastaz
- Ni definiranih jasnih kriterijev
- Urgentno=življenje ogrožujoče stanje:
  - za zdravljenje s hitro in učinkovito terapijo, sicer naslednje zdravljenje več ne bo mogoče
  - CILJ: doseči največji RR tumorja v najkrajšem času: priporočajo kombinacijo KT

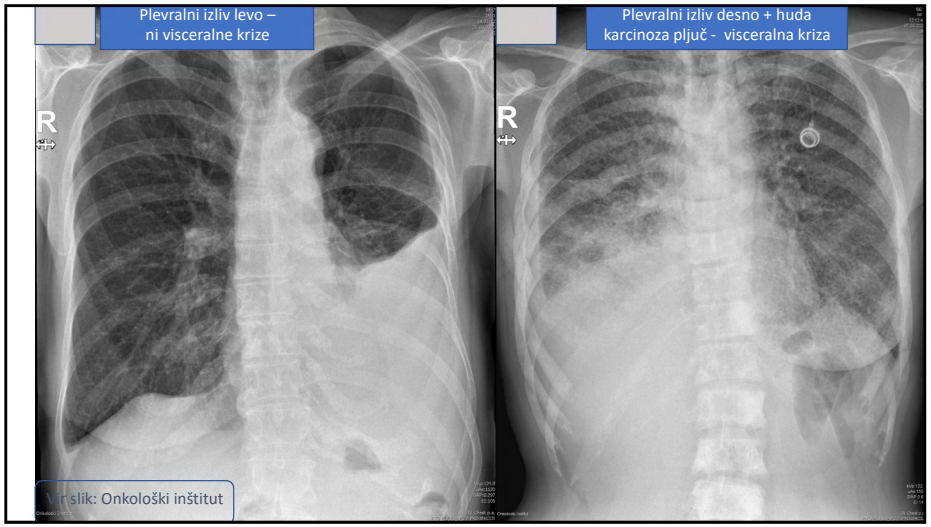
- Šele ESO-ESMO priporočila ABC5 (2019):
- Huda motnje v delovanju organov, ocenjena z znaki in simptomi, laboratorijskimi izvidi in hitrim napredovanjem bolezni
- že nekaj definicij
  - **VK jeter:** hitro rastoč BLR >1,5 x nad N (brez Gilbertovega sindroma ali biliarne obstrukcije)
  - **VK pljuč:** hitro rastoča dispneja v mirovanju, ki se po drenaži plevralnega izliva ne olajša
- potrebno je izbrati najučinkovitejšo terapijo, ki ni nujno KT
  - odprta možnost, da KT ni terapija izbire v vseh primerih.
  - Kombinacija KT rezervirana za bolnike s hitrim kliničnim napredovanjem, življenjsko nevarnimi visceralnimi metastazami ali potrebo po hitrem zdravljenju simptomov in/ali nadzora bolezni.

ABC 5: Nova kategorija: grozeča visceralna kriza

Grozeča visceralna kriza

- merila za visceralno krizo še niso izpolnjena
- VK se bo predvidoma zgodila, če ne bo hitrega ukrepanja
  - Npr. > 70 % jeter zasedajo metastaze, jetrni encimi so bistveno spremenjeni, vendar je bilirubin še vedno normalen
- Priporočilo: uporaba najhitrejše in najučinkovitejše terapije





Možnost zdravljenja visceralne krize z zaviralcem CDK 4/6 in HT?

- Kemoterapija je standardna metoda zdravljenja pri agresivni bolezni (VK, grozeča VK, hitro napredujoča bolezen)
- Kombinacija KT je bila boljša mono KT (višji ORR in daljši PFS)- (primerna za nekatere bolnike), ni pa povečala OS
- Bolniki z VC niso bili vključeni v raziskave
- Retrospektivne serije: VC vs no-VC: daljši mOS 8,1 vs 21 mes (Daewood), 18% CDK4/6 zaviralce
- Ribociklib + hormonska terapija (HT) v primerjavi s samo HT sta pokazala statistično pomembne koristi za PFS in OS pri bolnicah s HR+/HER2- napredovalim rakom dojke
  - 3 klinične raziskave faze III (MONALEESA-2, -3 in -7)
  - vključno z bolniki z visceralnimi metastazami
  - Tudi pri velikem tumorskem bremenu
- Raziskava faze II **RIGHT Choice**
  - je primerjala zdravljenje z zaviralcem CDK4/6 + HT s kombinacijo KT pri bolnikih z agresivno boleznijo

RIGHT Choice: Ribociclib + HT vs Kombinacija KT pri agresivnem HR+/HER2- napredovalem raku dojk

- Randomizirana, odprta, mednarodna raziskava faze II

Stratifikacija glede na prisotnost jetrnih zasevkov in DFI < ali ≥2 let

Pre/perimenopavzne ženske
HR+/HER2- m. rakom dojk (>10% ER+);
brez predhodne sistemske th ;

Agresivna bolezen:

- simptomatske visceralne metastaze,
- hiter progres bolezni ali grozeča visceralna kriza
- znatno simptomatska ne-visceralna bolezen.

ECOG PS ≤2;
celotni bilirubin ≤1.5 nad N
(N = 222)

Ribociclib
600 mg/d PO, 3 tedne/1 teden pavze
+ HT (letrozole *or* anastrozole + goserelin)

Kombinirana KT po izbiri raziskovalca
Docetaksel + kapecitabin
Paklitaksel + gemcitabin
Kapecitabin + vinorelbin

→ *do PD ali smrti*

- **Primarni cilj:** PFS (lokalno določen po RECIST-u 1.1)
- **Sekundarni cilji:** TTF, 3-mes TFR, ORR, CBR, TTR, OS, varnost, QoL

Lu. SABCS 2022. Abstr GS1-10.

Slide credit: clinicaloptions.com

San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 6-10, 2022

Baseline characteristics were well balanced

Parameter, n (%)	RIB + ET n = 112	Combo CT n = 110
Median age, years	44.0	43.0
≥40 years	80 (71.4)	72 (65.5)
Race[a]		
Asian	60 (53.6)	58 (52.7)
White	51 (45.5)	52 (47.3)
Histological grade		
Grade 1	10 (8.9)	16 (14.5)
Grade 2	66 (58.9)	61 (55.5)
Grade 3	35 (31.3)	29 (26.4)
≥50% ER+	95 (84.8)	95 (86.4)
PR+	99 (88.4)	102 (92.7)

Parameter, n (%)	RIB + ET n = 112	Combo CT n = 110
Disease status		
De novo	71 (63.4)	73 (66.4)
Visceral metastatic sites[b]		
Liver	56 (50.0)	57 (51.8)
Lung	63 (56.3)	58 (52.7)
Liver or lung	89 (79.5)	85 (77.3)
Aggressive disease characteristic		
Rapid progression	23 (20.5)	18 (16.4)
Symptomatic non-visceral disease	15 (13.4)	16 (14.5)
Symptomatic visceral metastases	74 (66.1)	76 (69.1)
Visceral crisis[c]	61 (54.5)	55 (50.0)

Combo CT, combination chemotherapy; ER+, estrogen receptor positive; ET, endocrine therapy; RIB, ribociclib.
[a] One patient (0.9%) in the RIB arm was African American; [b] The same patient may have multiple visceral metastatic sites. [c] Based on PI's judgment, which followed ABC3 and NCCN guidelines, which were available at the time

San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 6-10, 2022

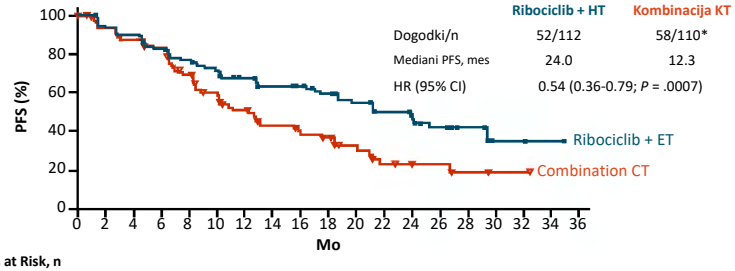
Treatment ongoing in 46% of patients in the RIB + ET arm

	RIB + ET n = 112	Combination CT n = 110[a]	All Patients N = 222
Patients treated			
Treatment ongoing[b]	51 (45.5)	26 (23.6)	77 (34.7)
Reason for end of treatment[c]			
Progressive disease	50 (44.6)	58 (52.7)	108 (48.6)
Adverse event	8 (7.1)	3 (2.7)	11 (5.0)
Death	1 (0.9)	0	1 (0.5)
Physician decision	1 (0.9)	5 (4.5)	6 (2.7)
Subject decision	1 (0.9)	8 (7.3)	9 (4.1)

- Median duration of follow-up was 24.1 months[d] (data cutoff: 12 April 2022)

CT, chemotherapy; ET, endocrine therapy; RIB, ribociclib.
[a] Ten patients in CT arm did not receive any treatment; [b] Patients continued study treatment at the time of the cutoff (12 April 2022); [c] In patients who received study treatment (RIB + ET, n = 112; combination CT, n = 100); [d] Time from randomization to data cutoff date.

RIGHT Choice: PFS (Primarni cilj): statistično značilna dobrobit za ≈1 leto v korist Ribocikliba + HT



Patients at Risk, n

Ribociclib + ET	112	103	99	88	78	70	63	56	50	45	36	30	24	18	7	2	2	1	0
Combination CT	110	90	84	75	56	46	37	26	22	20	14	9	6	6	3	1	1	0	0

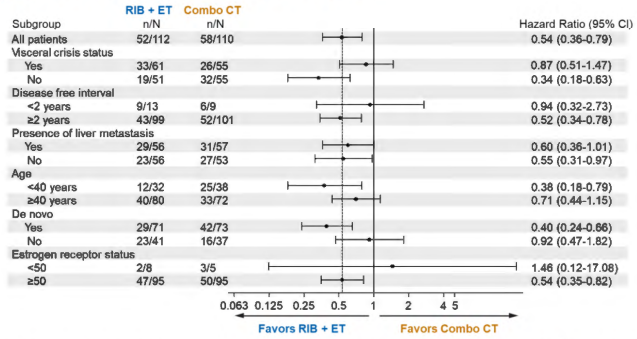
- Benefit with ribociclib was seen in most subgroups analyzed

*10 patients in CT arm did not receive treatment.
Lu. SABCS 2022. Abstr GS1-10. Reproduced with permission.

Slide credit: clinicaloptions.com

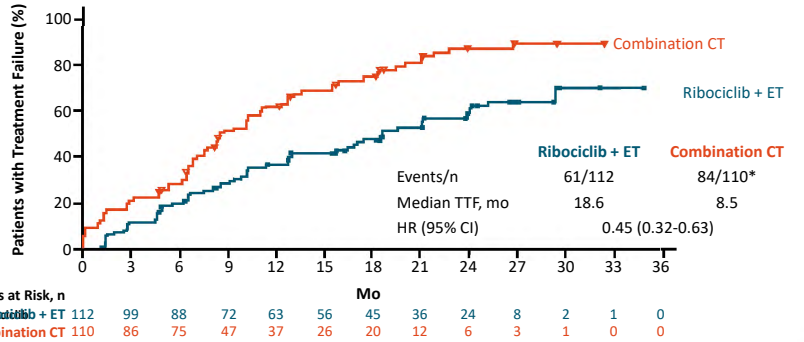
San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 6-10, 2022

PFS benefit with RIB + ET over combination CT was consistent across most subgroups of patients with aggressive HR+/HER2− ABC



ABC, advanced breast cancer; Combo CT, combination chemotherapy; ET, endocrine therapy; HER2−, human epidermal growth factor receptor 2 negative; HR+, hormone receptor positive; PFS, progression-free survival; RIB, ribociclib.

RIGHT Choice: Median time to treatment failure (TTF) was longer with RIB + ET (for 10 months) vs combination CT

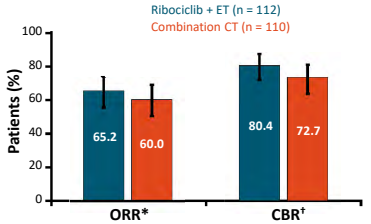


*10 patients in CT arm did not receive treatment.

Lu. SABCS 2022. Abstr GS1-10. Reproduced with permission.

Slide credit: clinicaloptions.com

RIGHT Choice: ORR and CBR were similar between RIB + ET and combination CT



*Confirmation imaging was not required per study protocol.
†CR or PR without confirmation or SD or non-CR/non-PD ≥24 wk.

‡10 patients in CT arm did not receive treatment.

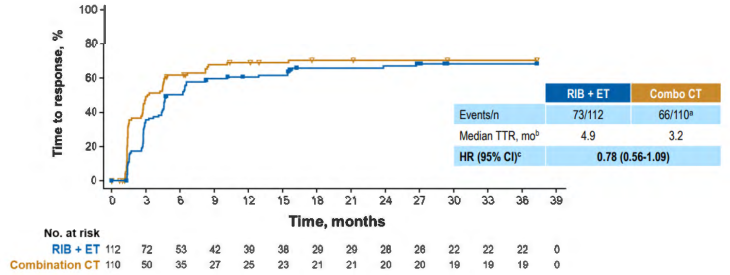
The median duration of exposure to study treatment was 15.0 months (Q1-Q3, 7.4-24.5 months) in the RIB arm and 8.6 months (Q1-Q3, 6.1-15.0 months) in the combination CT arm

Lu. SABCS 2022. Abstr GS1-10. Reproduced with permission.

Slide credit: clinicaloptions.com

San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 6-10, 2022

Time to onset of response (TTR) for RIB + ET was similar to combination CT



- A sensitivity analysis[d] confirmed the TTR findings in the safety set

Combo CT, combination chemotherapy; CR, complete response, ET, endocrine therapy; HR, hazard ratio; IRT, interactive response technology; PR, partial response; RIB, ribociclib.
[a] Ten patients in CT arm did not receive any treatment; [b] TTR is defined as the time from the date of randomization to the first documented response of either CR or PR without confirmation (confirmation imaging was not required according to study protocol); [c] HR is obtained from Cox Proportional-Hazards model stratified by liver metastasis and disease-free interval per IRT; [d] The sensitivity analysis excluded the 10 patients in the CT arm who did not receive any treatment and were removed from the denominator for the CT arm.

RIGHT Choice: TRAEs and Dose Reductions

AE Parameter, n (%)	Ribociclib + ET (n = 112)		Combo CT (n = 100)*	
	All Grade	Grade 3/4	All Grade	Grade 3/4
Total AEs	112 (100.0)	84 (75.0)	100 (100.0)	71 (71.0)
Treatment-related serious AEs	2 (1.8)	1 (0.9)	8 (8.0)	7 (7.0)
TRAEs leading to discontinuation†	8 (7.1)	7 (6.3)	23 (23.0)	7 (7.0)

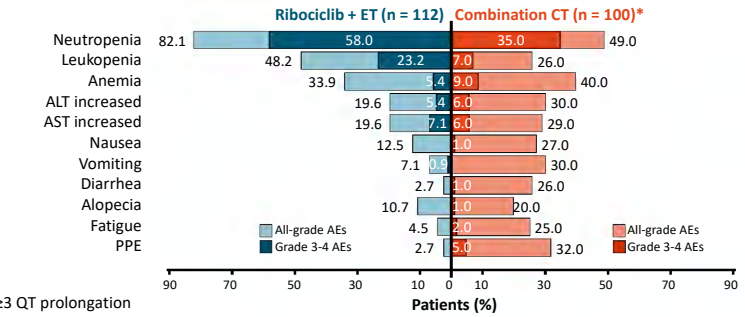
Dose Reductions	Ribociclib + ET (n = 112)	Combo CT (n = 100)*
Number of dose reductions, n (%)		
▪ 0	81 (72.3)	54 (54.0)
▪ 1	27 (24.1)	12 (12.0)
▪ 2	4 (3.6)	14 (14.0)
▪ ≥3	0	20.0 (20.0)

*10 patients in CT arm excluded from safety set due to failure to receive any treatment.
†Includes discontinuation of any treatment component.

Lu. SABCS 2022. Abstr GS1-10.

Slide credit: clinicaloptions.com

RIGHT Choice: Safety – more TRAE in CT arm



- Grade ≥3 QT prolongation
  - Ribociclib: n = 2 (1.8%)†
  - CT: n = 0

*10 patients in CT arm excluded from safety set due to failure to receive any treatment.
†Without evidence of arrythmia.

Lu. SABCS 2022. Abstr GS1-10. Reproduced with permission.

Slide credit: clinicaloptions.com

Raziskave v teku

Abemaciclib	Faza II	Visceralna kriza
dalpiciclib	Faza II	Visceralna kriza
ABIGAIL abemaciclib+HT (letrozol ali fulvestrant) vs paklitaksel→abema+HT	Faza II	Agresivna bolezen

Slide credit: clinicaloptions.com

Zaključek raziskave

- RIB + HT ima prednost pred kombinacijo KT pri bolnikih s HR+/HER2- ABC z agresivnimi kliničnimi značilnostmi hitro napredujočega ali zelo simptomatskega boleznijo, vključno z visceralno krizo (tu enak PFS kot pri KT)
- statistično pomembno prednost glede PFS (≈1 leto dlje) v primerjavi s kombinacijo KT (24,0 proti 12,3 meseca; HR, 0,54)
- - daljši TTF
- -podobnimi TTR in ORR (visok RR)
- - ni novih varnostnih signalov
- - kombinirana CT ima z višjo stopnjo neželenih učinkov, slabšo QoL

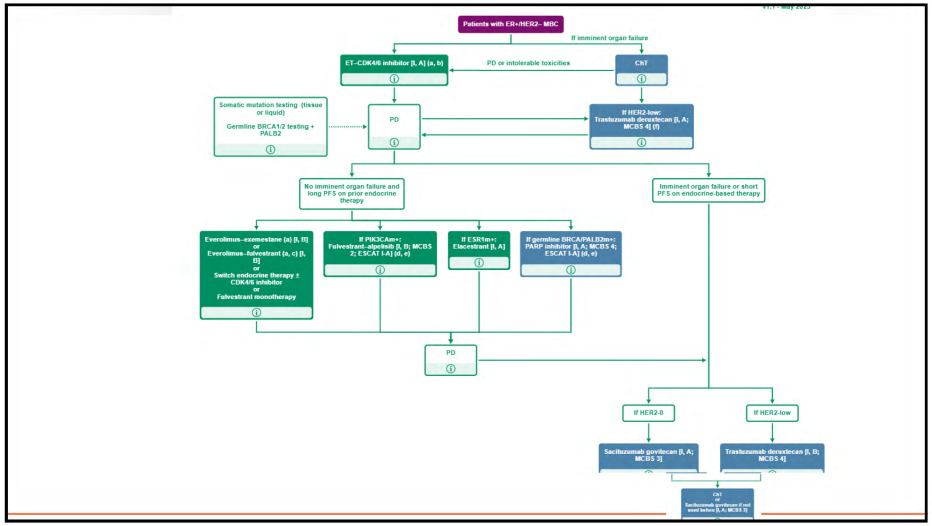
1. VC v 1. liniji terapije
2. Mlade (pre/perimenopavzne)
3. Ni laboratorijskih definicij visceralne krize

Slide credit: clinicaloptions.com

Kako bomo torej v prihodnje zdravili visceralno krizo pri HR+HER2- raku?

- Ocena, ali je visceralna kriza oz. ali gre za hitro napredovanje/obsežno bolezen
- KT pri nekaterih? Morda ADC?
- CDK 4/6 zaviralec pri vseh z VC?
- Kako ukrepati pri infiltraciji kostnega mozga, karcinozi peritoneja?

Slide credit: clinicaloptions.com



KISQALI®
ribociklib

ESMO-MCBS
5†
TOČK[5]

RAZLIKA, KI ŠTEJE!

KISQALI - EDINI ZAVIRALEC CDK4/6, KI

SIGNIFIKANTNO PODALJŠA ŽIVLJENJE (OS > 5 LET)*
v različnih kombinacijah (zaviralec aromataze ali fulvestrant) **in redih zdravljenja.**[1-4]

in

IZBOLJŠA ALI OHRANJA KAKOVOST ŽIVLJENJA[6-8]

RAZVRŠČENO ✓ Za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega **HR+ HER2-** raka dojk v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom, kot začetno hormonsko zdravljenje ali pri ženskah, ki so predhodno že prejemale hormonsko zdravljenje.

†Zdravilo KISQALI je po ESMO-MCBS lestvici za študijo MONALEESA-7 prejelo največje možno število točk (5 točk).

*Mediana celokupnega preživetja za postmenopavzne bolnice z napredovalim HR+/ HER2- rakom dojk, ki so prejemale zdravilo Kisqali v kombinaciji z letrozolom ali fulvestrantom v prvi liniji zdravljenja, je dokazano daljša od 5 let.

HR+ hormonsko odvisen rak dojk, **HER2-** rak dojk, negativen na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2, **Overall Survival**, **OS** Celokupno preživetje, **ESMO-MCBS**, European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale: ESMO lestvica obsega klinične koristi[5]

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.** Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, in sod. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2–) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) +/- ribociclib. Predstavljeno na: San Antonio Breast Cancer Symposium; 8-12. december 2020, 2020; San Antonio, Texas. Poster PD2-04. **3.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. December 2022. **4.** Slamon DJ, Neven P, Chia S, in sod. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2020; 382:514-524. **5.** ESMO-MCBS, European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale: ESMO lestvica obsega klinične koristi. Izbrano zdravilo ribociklib. Dostopno na: //www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards? filterType=agent&mcbs_score_cards_form[tested-agent]=Ribociclib&mcbs_score_cards_form[tumour-type]=Breast+ Cancer. Dostopano 19. 5. 2023. **6.** 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; 19-23. oktober 2020, München, Nemčija. **7.** 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; München, Nemčija. **8.** Beck JT, in sod. Patient Reported Outcomes With Ribociclib-Based Therapy in Hormone Receptor-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer: Results From the Phase 3 MONALEESA-2, -3 and-7 Trials. Predstavljeno na: 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; 8. december 2018; San Antonio, Texas. Abstract P6-18-14.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA KISQALI®

Ime zdravila: Kisqali 200 mg filmsko obložene tablete.
Sestava: Ena tableta vsebuje ribociklibijev 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 dojk, ki je hormonsko odvisen (HR pozitiven) in negativen na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 negativen), in sicer kot začetno hormonsko zdravljenje ali pri ženskah, ki so predhodno že prejemale hormonsko zdravljenje. Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavzi je treba hormonsko zdravljenje uporabljati skupaj z agonistom gonadoliberina (LHRH-luteinizing 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 ciklus 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 peroralno 1x/dan neprekinjeno vseh 28 dni ciklusa. Fulvestrant je treba odmerjati intramuskularno 1., 15. in 29. dan ciklusa, nato pa 1x/mesec. Za več podatkov glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zaviralec aromataze oz. fulvestrant. Ženske pred menopavzo ali v perimenopavzi morajo prejemati tudi katerega od agonistov gonadoliberina v skladu z lokalno klinično prakso. Kisqali je treba jemati peroralno 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. Tablet, 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. *Prilagajanje odmerkov:* Obvladovanje hudih ali nesprejemljivih neželenih učinkov zdravila lahko vključuje prekinitev jemanja zdravila, znižanje odmerka ali ukinitev zdravila Kisqali. Ob prvem zmanjšanju odmerek 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 ukinitev zdravljenja v primerih, ko je to potrebno za obvladovanje določenih neželenih učinkov zdravila, prosimo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za prilagajanje odmerkov in druge pomembne podatke v primeru toksičnega delovanja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za sočasno uporabljeni zaviralec aromataze, fulvestrant oz. agonist gonadoliberina. *Okvara ledvic:* Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (aGFR 15 do < 30 ml/min) je priporočen začetni odmerek 200 mg. *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, prilagajanje odmerka ni potrebno. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino, arašide, sojo ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Kritična visceralna bolezen: Učinkovitosti in varnosti ribocikliba pri bolnikih s kritično visceralno boleznijo niso proučevali. Nevtropenija in hepatobiliarna toksičnost: Pregled celotne krvne 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. Ustrezno 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. Kakršnekoli 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 podaljšanega intervala QT, z neurejenim ali pomembnim srčnim obolenjem, kar vključuje nedaven miokardni infarkt, kongestivno popuščanje srca, nestabilno angino pektoris in bradiaritmije 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. Hude kožne reakcije: Poročali so o pojavu toksične epidermalne nekrolize (TEN). Če se pojavijo znaki in simptomi, ki lahko pomenijo, da gre za hudo kožno reakcijo (na primer progresiven generaliziran kožni izpuščaj, pogosto z mehurji, ali lezijami sluznice), je treba zdravljenje takoj prekiniti. Intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis: Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki bi lahko nakazovali na intersticijsko pljučno bolezen/pnevmonitis, in lahko vključujejo hipoksijo, kašelj in dispnejo. Glede na izraženost intersticijske pljučne bolezni/pnevmonitisa, ki se lahko končata tudi s smrtjo bolnika, bo v skladu s priporočilom v povzetku glavnih značilnosti zdravila morda potrebno odmerjanje zdravila Kisqali prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje ukiniti. Zvišanje kreatinina: Če v času zdravljenja pride do zvišanja vrednosti kreatinina v krvi, je priporočeno izvesti dodatno oceno ledvične funkcije za izključitev okvare ledvic. Okvara ledvic: Pri začetnem odmerku 200 mg pri bolnikih s hudo okvaro ledvic so ocenili, da je izpostavljenost za približno 45 % nižja kot pri standardnem začetnem odmerku pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Učinkovitosti pri tem začetnem odmerku niso preučevali. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost s skrbnim spremljanjem glede znakov toksičnega delovanja. Sojin lecitin: Zdravilo vsebuje sojin lecitin. Bolniki s preobčutljivostjo na arašide 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 dojiti še najmanj 21 dni po prejemu zadnjega odmerka. Glede na ugotovitve študij pri živalih lahko zdravilo Kisqali zmanjša plodnost pri reproduktivno 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. **Medsebojno 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, itrakonazola, ketokonazola, lopinavirja, ritonavirja, nefazodona, nelfinavirja, posakonazola, sakvinavirja, telaprevirja, telitromicina, verapamila in vorikonazola. Za sočasno uporabo je treba razmisliti o izbiri drugih zdravil z manjšim potencialom za zaviranje CYP3A4, bolnike pa je treba spremljati glede neželenih učinkov 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 zmanjšan na 200 mg dnevno, pa je treba zdravljenje z zdravilom Kisqali prekiniti. Zaradi interindividualne variabilnosti priporočeno prilagajanje odmerjanja morda ni najboljše za vse bolnike, zato je priporočeno skrbno spremljanje bolnikov glede znakov toksičnega delovanja. Če bolnik prenehja 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 prejemal pred začetkom uporabe močnega zaviralca CYP3A4. Po začetku sočasne uporabe šibkih ali zmernih zaviralcev CYP3A4 odmerka ribocikliba ni treba prilagajati, priporočeno pa je spremljanje bolnikov glede neželenih učinkov v povezavi z ribociklibom. Bolnikom je treba naročiti, naj se izogibajo uživanju grenivk 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 razmisliti 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: alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimozid, kinidin, ergotamin, dihidroergotamin, kvetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam in triazolam. Pri uporabi klinično ustreznega 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 zaviranje 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 nekompartmentalni farmakokinetični analizi pri sočasni uporabi niso opažali sprememb v absorpciji ribocikliba. Medsebojno delovanje med ribociklibom in letrozolom oz. anastrozolom oz. fulvestrantom oz. tamoksifenom: Med ribociklibom in letrozolom oz. med ribociklibom in anastrozolom ne prihaja do medsebojnega 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* (≥ 1/10): okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, limfopenija, zmanjšan apetit, glavobol, omotičnost, dispneja, kašelj, navzea, diareja, bruhanje, obstipacija, stomatitis, bolečine v trebuhu, dispepsija, alopecija, izpuščaj, pruritus, bolečine v hrbtu, utrujenost, periferni edemi, astenija, zvišana telesna temperatura, nenormalne vrednosti jetrnih testov. *Pogosti* (≥ 1/100 do < 1/10): trombocitopenija, febrilna nevtropenija, hipokalciemija, hipokaliemija, hipofosfatemija, vrtoglavica, močnejše solzenje, suhe oči, sinkopa, intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis, motnje okušanja, hepatotoksičnost, eritem, suha koža, vitiligo, suha usta, orofaringealna bolečina, zvišana vrednost kreatinina v krvi, podaljšan interval QT v elektrokardiogramu. *Neznana pogostnost:* toksična epidermalna nekroliza (TEN). **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irska. **Dodatne informacije in literatura:** Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji, Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana. **Način/režim izdajanja zdravila:** Rp/Spec.
Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila.
Datum zadnje revizije skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila: december 2022.

NOVARTIS | Reimagining Medicine

Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji
Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana

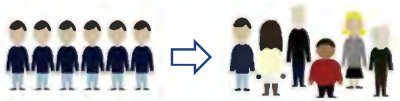
Samo za strokovno javnost. Datum priprave materiala: junij 2023 Koda materiala: SI-653705

Pregled mednarodnih izkušenj in kliničnih registrov z zaviralci od ciklina odvisnih kinaz

Ana Demšar, dr.med, spec. int. onkologije
UKC Maribor
Junij, 2023

RWE - real world evidence
IZKUŠNJE IZ VSAKDANJE KLINIČNE PRAKSE

ZAKAJ RWE?
- 2/3 bolnikov v vsakdanji klinični praksi ne ustreza vključitvenim kriterijem RCT
- onkološka zdravila so običajno toksična in draga
- doba informatike – veliko podatkov, hitro in poceni



RWD – real world data
- elektronski registri s kliničnimi podatki bolnikov iz vsakdanje klinične prakse (FLATIRON, SEER, …)

RWE – real world evidence
- statistične obdelave RWD, ki opisujejo vpliv zdravila v vsakdanji klinični praksi (učinkovitost, varnost, razširjenost uporabe, stroški…)
- večinoma retrospektivne raziskave – samo opisne ali pa tudi primerjalne

RCT – randomized clinical trial

Maio et al. The Oncologist, 2020, Zuidgeest et al. Journal of clinical epidemiology, 2017

RWE ne more nadomestiti RCT

RCT
Dokazujemo ali je zdravilo učinkovito *(Can it work?)*
PROSPEKTIVNO in RANDOMIZIRANO

RWE
Opazujemo ali je zdravilo uporabno *(Does it work?)*
RETROSPEKTIVNO - manjkajoči podatki -nepoenoteni načini zbiranja in vrednotenja podatkov BREZ RANDOMIZACIJE - pristranskost (*BIAS)* zaradi zavajajočih dejavnikov (*confounding factors*) STATISTČNE KOREKCIJE: IPTW – inverse probability treatment weighting PSM – propensity score matching

RCT je zlati standard in najmočnejši dokaz, da je zdravilo A učinkovitejše od zdravila B

Saesen et al. EJC, 2023, Maio et al. The Oncologist, 2020

RWE dopolnjuje RCT

UČINKOVITOST ZDRAVILA		INTERPRETACIJA
RCT ✓	RWE ✓	RWE potrdi RCT in zviša zaupanje v zdravilo
RCT ✓	RWE ✗	Je zdravilo uporabno samo v izbrani populaciji, ki ustreza vključitvenim kriterijem RCT?
RCT ✓ ✗	RWE ✓	Je moč RCT nizka in nudi RWE potrditev učinkovitosti zdravila?
RCT ✗	RWE ✓	Učinek pristranskosti!

- potrditev delovanja zdravila tudi v bolj heterogeni, vsakdanji populaciji
- opazovanje učinka zdravila v izbranih populacijah, ki so redkeje zastopane v RCT (starejše bolnice, moški, slabši PS, zasevki v CŽS…)
- opazovanje neželjenih učinkov in prilagajanja odmerka zdravila
- …

S. Karim. JCO, 2023

FLATIRON Electronic Health Records (EHR) Database

Size of database[1]
2.4 million actively treated cancer patients
2,600+ clinicians

Reflects experience across clinical settings[2]
280+ cancer clinics
800+ geographically diverse sites of care in the United States
95% patients were treated in community setting

Single common dataset with a systematic approach to data extraction[3]
Comprises millions of EHRs in one consistent platform
Technology-enabled abstraction process augments human expertise
Combines structured and unstructured data

1. Flatiron Health. https://flatiron.com/about-us/

P-REALITY X: Palbociclib Real-World First-Line Comparative Effectiveness Study Extended

CILJ: Primerjati učinkovitost PAL+AI vs. AI v I. redu zdravljenja bolnikov z metastatskim HR+HER2- rakom dojke v vsakdanji klinični praksi

METODE: Retrospektivna analiza elektronskega registra podatkov bolnikov iz vsakdanje klinične prakse FLATIRON us

N = 2888
pomenopavzalne ženske in moški ≥ 18 let
HR+HER2- MRD
Feb/2015 – Mar/2020 I. red AI+/-PAL

PAL + AI n=1324

AI n=1564

CILJI
Primarni : OS
Sekundarni : PFS

Rugo et al. NPJ Breast Cancer, 2022

P-REALITY X : LASTNOSTI BOLNIKOV
(redke skupine in pristranskost)

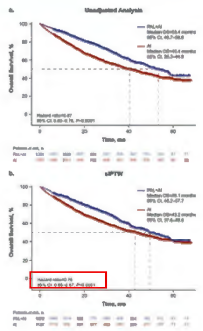
	PAL+AI	AI
STAROST	67,1 let	70,9 let
MOŠKI	0,76%	1,2%
CNS zasevki	2%	3,2%
PS WHO ≥ 2	11,6%	17,3%
VISCERALNI zasevki	33,5%	25,5%
M1 bolezen	40,9%	29,7%

inverse probability treatment weighting (sIPTW)

Rugo et al. NPJ Breast Cancer, 2022

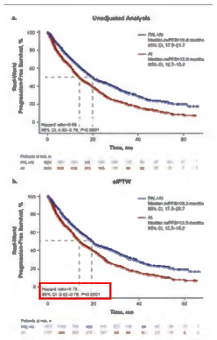
P-REALITY X : Palbociklib podaljša rwOS in rwPFS

OS



HR 0.76
43.2→ 49.1 m

PFS



HR 0.70
13.9 m → 19.3 m

Rugo et al. NPJ Breast Cancer, 2022

P-REALITY X : zdravljenje po progresu
Ali vrstni red zdravljenja vpliva na preživetje?

Table 3. Subsequent second-line anticancer treatments after stabilized inverse probability of treatment weighting analysis.

Treatments, *n* (%)	Palbociclib + aromatase inhibitor (*n* = 1572)	Aromatase inhibitor alone (*n* = 1137)
First-line treatment only (patients who continued treatment, died, or were censored in the first-line setting)	804 (51.1)	396 (34.8)
Any second-line treatment (patients could have received >1 category of second-line treatment)	768 (48.9)	741 (65.1)
Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor	331 (43.1)	304 (50.5)
Chemotherapy	162 (21.1)	112 (15.1)
Endocrine therapy alone	164 (20.1)	225 (30.4)
Other anticancer treatment	164 (21.4)	94 (12.7)

Rugo et al. NPJ Breast Cancer, 2022

REACH AUT – učinkovitost in varnost RIBOCIKLIBA+HT v vsakdanji klinični praksi AT

PROSPEKTIVNI PODATKI

pre-in po-menopavzalne bolnice ≥ 18 let
HR+HER2- MRD
brez predhodne HT, lahko 1 red KT za M bolezen
QTC < 450 ms

N=300

RIB + AI /FUL

CILJ
Primarni: PFS
Sekundarni: varnost

Singer et al. Ann. Of Oncolgy, 2022

REACH AUT - rezultati

LASTNOSTI BOLNIC	
STAROST	63 let
RIB + AI	78,4 %
RIB + FUL	17,3 %
PS WHO ≥ 2	1,8 %
VISCERALNI zasevki	41%
M1 bolezen	38,5%
KT za M bolezen	1,8%

ZNIŽANJE ODMERKA	39,9 % bolnic
600 mg na 400 mg	31,1%
600 mg na 400 mg na 200 mg	7,1 %
600 mg na 200 mg	1,8 %

HEPATOTOKSIČNOST	11,7%
G1	3,2%
G2	4,9 %
G3	7,4 %

mPFS 29,7 mesecev
ORR 31,4%
12m OS 90,3%

Podaljšanje QTC dobe	11,0%
G1	8,5%
G2	3,5 %
G3	0,4 %

61% sočasno jemalo zdravila, ki podaljšajo QTC dobo

Singer et al. Ann. Of Oncolgy, 2022

ABEMACIKLIB – izkušnje iz vsakdanje klinične prakse (FLATIRON)us

RETROSPEKTIVNI PODATKI
118 bolnic
HR+HER2- MRD
abemaciklib Jun /2016 – Dec /2018

LASTNOSTI BOLNIC	
STAROST	66,5 let
POmenopavzalne	66,1 %
PREmenopavzalne	33,9 %
PS WHO ≥ 2	11,9 %
VISCERALNI zasevki	49,2 %
CŽS zasevki	7,6%
M1 bolezen	38,5%

Table 2. Abemaciclib treatment regimens in a real-world setting.

Index abemaciclib line number, *n* (%)	Abemaciclib, *N* = 118	Abemaciclib + AI, *n* = 27	Abemaciclib + AI + Fulvestrant, *n* = 6	Abemaciclib + Fulvestrant, *n* = 70	Abemaciclib monotherapy, *n* = 15
1	34 (28.8)	11 (40.7)	3 (50.0)	18 (25.7)	2 (13.3)
2	25 (21.2)	5 (18.5)	2 (33.3)	18 (25.7)	0 (0)
3	24 (20.3)	5 (18.5)	1 (16.7)	17 (24.3)	1 (6.7)
4+	35 (29.7)	6 (22.2)	0 (0)	17 (24.3)	12 (80.0)

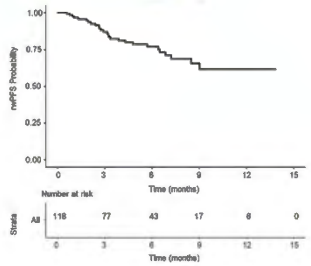
Carter et al. **Current Medical Research and Opinion, 2021**

ABEMACIKLIB RWE

Table 4. Real-world best response.

n (%)	Abemaciclib, n = 68ª	1 L Abemaciclib, n = 20	2 L Abemaciclib, n = 16	3 L Abemaciclib, n = 14	4 + L Abemaciclib, n = 18
Real-world BR	28 (41.2)	13 (65.0)	6 (37.4)	5 (35.7)	4 (22.3)
Real-world CR	4 (5.9)	1 (5.0)	1 (6.2)	1 (7.1)	1 (5.6)
Real-world PR	24 (35.3)	12 (60.0)	5 (31.2)	4 (28.6)	3 (16.7)
Real-world SD	23 (33.8)	6 (30.0)	5 (31.2)	4 (28.6)	8 (44.4)
Real-world PD	17 (25.0)	1 (5.0)	5 (31.2)	5 (35.7)	6 (33.3)

12 m PFS = 61,7%



DRISKA	67,0% → prekinitev zdravljenja 11,9%
NEVTROPENIJA	36,4%
HEPATOTOKSIČNOST	7,6 %
VTE	3,4 %

Carter et al. **Current Medical Research and Opinion, 2021**

STAREJŠE BOLNICE

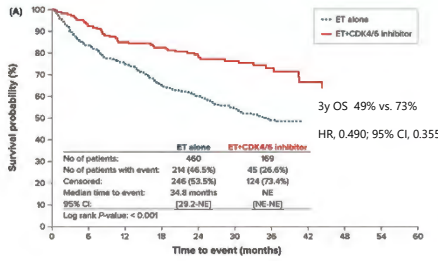
us Survey Epidemiology and End Results – SEER (2015-2019)
- bolnice strejše od 65 let
- M1 HR+ HER 2- MRD
- I. ali II. red zdravljenja

→ HT
→ HT + CDK 4/6 inhibitor (90% palbociklib)
→ OS

		HT	HT + CDK 4/6 inhibitor
N		461	169
STAROST		77,6 let (39% nad 80 let)	75,0 let (27% nad 80 let)
NCI indeks komorbidnosti	0	58,6%	65,1%
	> 1	32,8%	30,2%
KOSTNI zasevki		73,3%	76,9%
JETRNI zasevki		13,0%	15,4%
PLJUČNI zasevki		28,2%	24,3%

Goyal et al. Cancer, 2023

STAREJŠE BOLNICE – CDK4/6 podaljša celokupno preživetje



3y OS 49% vs. 73%

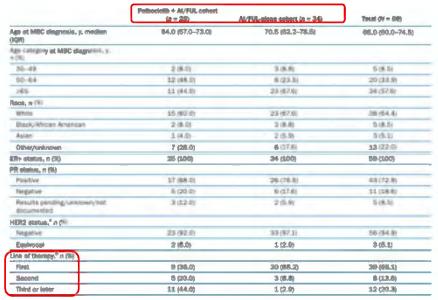
HR, 0.490; 95% CI, 0.355– 0.675)

IMAJO STAREJŠE BOLNICE BOLJ HORMONSKO OBČUTLJIVO BOLEZEN?

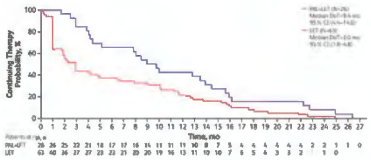
- *pogosteje lobularni podtip karcinoma*
- redkeje mut *TP53, AKT1, GATA3, MAP2K4*

Goyal et al. Cancer, 2023

MOŠKI US FEB /2015 – APR/ 2017



Response	Palbociclib + AI/FUL cohortª n = 12 n (%)	AI/FUL alone cohortª n = 8 n (%)
Response (CR + PR) rate	4 (33.3)	1 (12.5)
CR	2 (16.7)	0
PR	2 (16.7)	1 (12.5)
Stable disease	5 (41.7)	4 (50.0)
Progressive disease	3 (25.0)	3 (37.5)



RWE kaže na učinkovitost palbocikliba pri moških

Kraus, et al. Clin. Pharm. & Therapeutics, 2022

VISCERALNI ZASEVKI

FLATIRON us 2015-2019

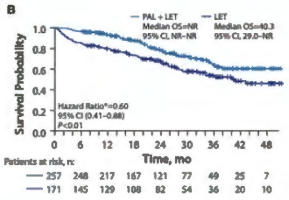
353 bolnic z HR+HER2- MRD in pljučnimi in/ali jetrnimi zasevki

I. red PAL+ LET vs. LET

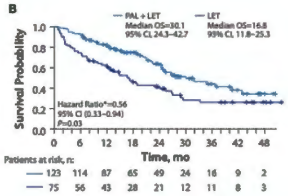
	PAL + LET (n=330)	LET (n=221)
STAROST	65 let	70 let
PS WHO ≥ 2	5%	15%

inverse probability treatment weighting (sIPTW)

PLJUČNI ZASEVKI



JETRNI ZASEVKI



Brufsky et al. Frontiers in oncology,2022

ODMERJANJE palbociklib

Ibrance Real World Insights – ***IRIS*** Europe
2019 – 2020

BE FR DE IT NL PT ES CHGB

1723 bolnic z HR+HER2- MRD → PAL + AI/FUL	
I. ali II. red zdravljenja	97 %
starost	64 let
M1 bolezen	44 %
VISCERALNI zasevki	49 %
PS WHO ≥ 2	10%

Starting dose of palbociclib, mg/day, n (%)	
125	1590 (92.3)
100	120 (7.0)
75	13 (0.8)
Reason for starting palbociclib dose < 125 mg/day, n (%)	
n	133
To avoid toxicity	79 (59.4)
ECOG PS score	30 (22.6)
Age	61 (45.9)
Presence of comorbidities	19 (14.3)
Patient request	18 (13.5)
Other	21 (15.7)
Dose reduction (any starting dose), n (%)	
Dose reduction	268 (15.6)
For those who start at 125 mg/day: palbociclib dose change, n (%)	
n	1590
Dose remained at 125 mg/day	1334 (83.9)
Dose reduced from 125 mg/day	256 (16.1)
For those who start at 75/100 mg/day: palbociclib dose change, n (%)	
n	133
Dose remained at 75/100 mg/day	121 (91.0)
Dose reduced from 75/100 mg/day	12 (9.0)
Reason for dose reduction, n (%)	
n	268
Side effects/toxicity	251 (93.7)
Patient request	20 (7.5)
Other	6 (2.2)

Mycock et al. Future oncol., 2022

ZAKLJUČKI

- RWE potrjuje učinkovitost in varnost CDK 4/6 inhibitorjev, ki je bila dokazana v RCT
- RWE kaže na učinkovitost zdravila v populacijah, ki so redkeje zastopane v RCT

- RWD bi lahko bili uporabni še za :

  - primerjava različnih CDK4/6 inhibitorjev med seboj
  - opazovanje zdravljenja in poteka bolezni po progresu na CDK 4/6 inhibitor
  - iskanje napovednih dejavnikov odgovora na CDK4/6 inhibitor
  - opazovanje varnosti zdravljenja CDK4/6 inhibitorjev in sočasne RT
  - .....

STATUS HER2 NI EDINA KLASIFIKACIJA,
NA KATERO POMISLIMO PRI RAZSEJANEMU RAKU DOJK

POMEN NIZKEGA IZRAŽANJA HER2 ŠE NI V CELOTI ODKRIT

Znotraj HER2-negativne klasifikacije, si različni statusi HER2 zaslužijo pozornost[1]

Po izčrpanju standardnih možnosti zdravljenja HER2-negativnega razsejanega raka dojk se odkrivajo dodatne možnosti zdravljenja za različne statuse izražanja HER2.

HER-2: receptor 2 za epidermalni rastni faktor, IHK: imunohistokemija, ISH: hibridizacija *in situ*

Literatura: 1. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical landscape. J Clin Oncol. 2020;38(17):1951-1962.

Daiichi-Sankyo | AstraZeneca

© 2023 Daiichi Sankyo, Inc. in AstraZeneca.
Dodatne informacije so na voljo pri družbi AstraZeneca UK Limited,
Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, 1000 Ljubljana. Tel. št.: 01 513 56 00.

Datum priprave informacije: junij 2023.
Samo za strokovno javnost. SI-3166

Podatki iz klinične prakse: slovenske izkušnje z abemaciklibom pri zdravljenju razsejanega HR+HER2- raka dojk

Srečanje Senološke sekcije

dr. Erika Matos, dr.med.

15.6.2023

Vsebina predavanja

1. Namen raziskave
2. Metode
3. Rezultati
4. Primerjava rezultatov z rezultati registracijskih raziskav
5. Zaključki

Namen

- Abemaciklib je inhibitor CDK, selektiven za CDK4/6. Uporabljamo ga pri zdravljenju neoperabilnega lokalno napredovalega in razsejanega raka dojke, od marca dalje pa tudi v dopolnilnem zdravljenju zgodnjega raka dojk z visokim tveganjem za ponovitev bolezni.
- Namen analize je bil prikazati varnosti in učinkovitost zdravila abemaciklib za zdravljenje razsejane bolezni v redni klinični praksi.

Metode

- Retrospektivna analiza kohorte
- Bolniki (večinoma bolnice) z neoperabilnim, lokalno napredovalim ali razsejanim, hormonsko odvisnim rakom dojk, ki so bile na Onkološkem inštitutu v Ljubljani (OIL) med novembrom 2019 in februarjem 2022, zdravljene z abemacilibom.
  - Seznam bolnic, ki jim je bil v tem obdobju predpisan abemaciklib, smo prejeli iz Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ)
  - Seznam bolnic, ki smo jih zdravili zaradi raka dojk na OIL, smo prejeli iz Registra raka RS (RR)
  - Z združitvijo seznama NIJZ in RR smo dobili popoln seznam zdravljenih bolnic
  - Podatke bolnic (lastnosti tumorjev, bolnic, zdravljenja) smo pridobili iz elektronske baze podatkov na OIL
- Za analizo pridobljenih podatkov so bile uporabljene deskriptivne statistične metode, krivulje in izračune preživetja smo izdelali z metodo po Kaplan Meier-ju (PFS ter OS). Podatki so bili obdelani s statističnim programom SPSS
- Raziskava je bila odobrena s strani Etične komisije OIL.

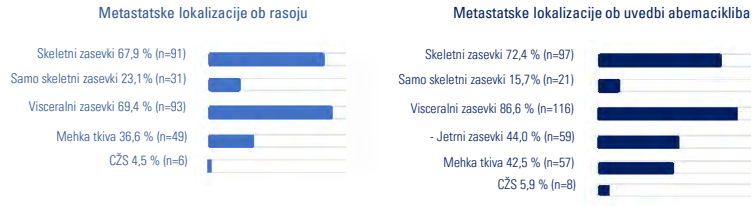
Rezultati: Opis skupine in zdravljenje

- 168 bolnic →134 (79,8 %) zdravljenih na OIL
  - 133 žensk, en moški
- Srednja starost bolnic ob diagnozi raka: 54 let (24-85 let)
- 25,4 % (n= 34) M1
- 74,6 % (n=100) bolnic zdravljenih zaradi zgodnjega raka dojk
  - 70% (n=70/100) bolnic prejemalo dopolnilno KT
  - 92% (n=92/100) bolnic prejemalo dopolnilno HT (tamoksifen, zaviralec aromataze ali oba v sosledju)
- Srednji čas zdravljenja z dopolnilno HT je bil 40,5 mesecev (2 -112 mesecev)

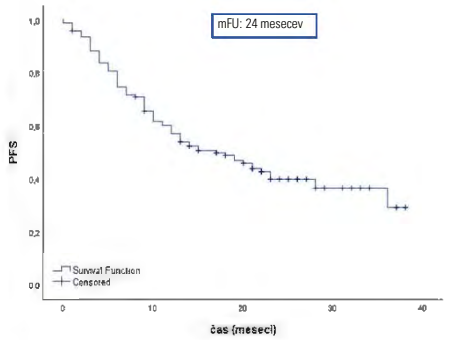
Rezultati: diagnoza/zdravljenje razsejane bolezni

- Ponovitev bolezni znotraj dveh let od uvedbe dopolnilne terapije pri 14 % (n=14) bolnic
- Srednja starost ob diagnozi razsejane bolezni 59 let (30 – 85 let).
- Srednja starost ob uvedbi abemacikliba 62 let (30-85 let) (Monarch 3: 63 let (38-87); Monarch 2: 59 let (32-91))
- 48,5 % bolnic (n=65) je pred uvedbo abemacikliba prejemalo vsaj en red zdravljenja za razsejano bolezen
  - 83,1 % (n=54) vsaj en red HT (1-6)
  - 56,9 % (n= 37) vsaj en red KT (1-9)
- 51,1 % (n=69) bolnic je prejelo abemaciklib v kombinaciji s HT kot prvi red zdravljenja za razsejano bolezen bolezni.
  - Partnerska HT: 68,1 % (n= 47) zaviralec aromataze; 31,9 % (n=22) fulvestrant
- 23,9 %(n=32) kot drugi red
- 24,6 % (n=33) kot tretji ali kasnejši red (3-15)
- 60,4 % (n=81) je sočasno prejemalo zaviralec kostne razgradnje

Rezultati: Metastatske lokalizacije

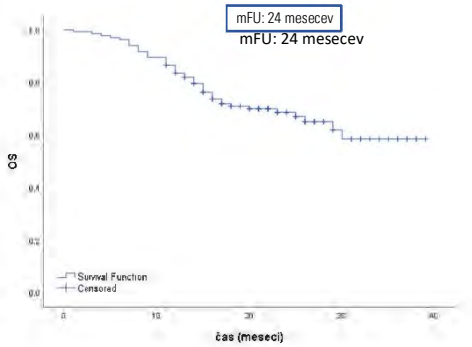


Rezultati: PFS za celo skupino



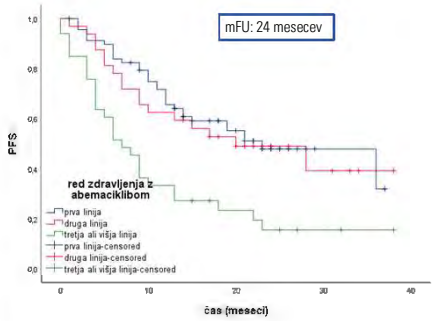
- mPFS: 17,0 mesecev (95% IZ 11,1 – 22,9)

Rezultati: OS za celo skupino



- mOS: ni dosežen
- 2-letni OS:68%

Rezultati: PFS glede na linijo zdravljenja



- mPFS za prvo linijo zdravljenja: 23,0 mesecev (95% IZ 13,3– 32,7) n=69
- mPFS za drugo linijo zdravljenja: 20,0 mesecev (95% IZ 6,4–33,6) n=32
- mPFS za tretjo ali kasnejšo linijo zdravljenja: 7,0 mesecev (95% IZ 4,2 – 9,8) n=33

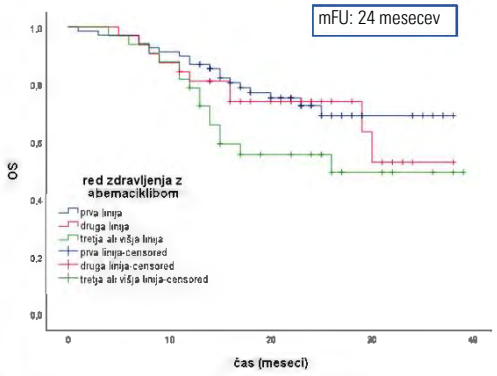
ME2

1. in 2. linija zdravlejnja z zaviralcem CDK4/6: PFS and OS

	First-line Tx				≥ Second-line Tx		First- and Second-line Tx
	PALOMA-21-3 (N = 666)	MONALEESA-24,5 (N = 668)	MONARCH-36 (N = 493)	MONALEESA-77,8 (N = 672)	PALOMA-39,10 (N = 521)	MONARCH-211,12 (N = 669)	MONALEESA-313-15 (N = 726)
Endocrine partner	Letrozole	Letrozole	Letrozole	Letrozole, anastrozole, or tamoxifen + LHRH agonist	Fulvestrant	Fulvestrant	Fulvestrant
CDK4/6i	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib	Ribociclib	Palbociclib	Abemaciclib	Ribociclib
Median PFS, CDK4/6i + ET vs ET, mo	27.6 vs 14.5 (Δ13.1) (sig.)	25.3 vs 16 (Δ9.3)	28.2 vs 14.7 (Δ13.5)	23.8 vs 13.0 (Δ10.8)	9.5 vs 4.6 (Δ4.9)	16.4 vs 9.3 (Δ7.1)	20.5 vs 12.8 (Δ7.7)
▪ HR	0.58	0.56	0.54	0.55	0.46	0.55	0.59
Median OS, CDK4/6i + ET vs ET, mo	53.9 vs 51.2	63.9 vs 51.4	67.1 vs 54.5	58.7 vs 40.9	34.8 vs 28.0	46.7 vs 37.3	57.3 vs 41.5
▪ HR	0.956 P=0.33784 (n.sig.)	0.76 (sig.)	0.754 P=0.03 (n.sig.) vmesna analiza	0.76 (sig.)	0.81 P=0.09 (n.sig.)	0.76 (sig.)	0.72 (sig.)

1. Finn. NEJM. 2016;375:1925. 2. Rugo. Breast Cancer Res Treat. 2019;174:719. 3. Finn. ASCO 2022. Abstr LBA1003. 4. Hortobagyi.et al. Ann Oncol 2018, 5. Hortobagyi. NEJM. 2022, 6. Goetz. JCO. 2017, 7. Tripathy. Lancet Oncol. 2018;19:904. 8. Lu. Clin Cancer Res. 2022, 9. Cristofanilli. Lancet Oncol. 2016, 10. Cristofanilli. Clin Cancer Res. 2022, 11. Sledge. JCO. 2017, 12. Sledge. JAMA Oncol. 2020, 13. Slamon. JCO. 2018, 14. Neven. ESMO Breast 2022, 15. Slamon. Ann Oncol. 2021.

Rezultati: OS: glede na linijo zdravljenja



- mOS za prvo in drugo linijo zdravljenja: ni dosežen
- mOS za tretjo ali kasnejšo linijo zdravljenja: 26,0 mesecev

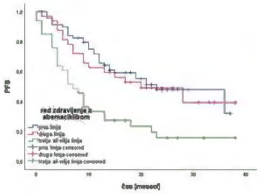
1. in 2. linija zdravlejnja z zaviralcem CDK4/6: PFS and OS

	First-line Tx				≥ Second-line Tx		First- and Second-line Tx
	PALOMA-21-3 (N = 666)	MONALEESA-24,5 (N = 668)	MONARCH-36 (N = 493)	MONALEESA-77,8 (N = 672)	PALOMA-39,10 (N = 521)	MONARCH-211,12 (N = 669)	MONALEESA-313-15 (N = 726)
Endocrine partner	Letrozole	Letrozole	Letrozole	Letrozole, anastrozole, or tamoxifen + LHRH agonist	Fulvestrant	Fulvestrant	Fulvestrant
CDK4/6i	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib	Ribociclib	Palbociclib	Abemaciclib	Ribociclib
Median PFS, CDK4/6i + ET vs ET, mo	27.6 vs 14.5 (Δ13.1) (sig.)	25.3 vs 16 (Δ9.3)	28.2 vs 14.7 (Δ13.5)	23.8 vs 13.0 (Δ10.8)	9.5 vs 4.6 (Δ4.9)	16.4 vs 9.3 (Δ7.1)	20.5 vs 12.8 (Δ7.7)
▪ HR	0.58	0.56	0.54	0.55	0.46	0.55	0.59
Median OS, CDK4/6i + ET vs ET, mo	53.9 vs 51.2	63.9 vs 51.4	67.1 vs 54.5	58.7 vs 40.9	34.8 vs 28.0	46.7 vs 37.3	57.3 vs 41.5
▪ HR	0.956 P=0.33784 (n.sig.)	0.76 (sig.)	0.754 P=0.03 (n.sig.) vmesna analiza	0.76 (sig.)	0.81 P=0.09 (n.sig.)	0.76 (sig.)	0.72 (sig.)

1. Finn. NEJM. 2016;375:1925. 2. Rugo. Breast Cancer Res Treat. 2019;174:719. 3. Finn. ASCO 2022. Abstr LBA1003. 4. Hortobagyi.et al. Ann Oncol 2018, 5. Hortobagyi. NEJM. 2022, 6. Goetz. JCO. 2017, 7. Tripathy. Lancet Oncol. 2018;19:904. 8. Lu. Clin Cancer Res. 2022, 9. Cristofanilli. Lancet Oncol. 2016, 10. Cristofanilli. Clin Cancer Res. 2022, 11. Sledge. JCO. 2017, 12. Sledge. JAMA Oncol. 2020, 13. Slamon. JCO. 2018, 14. Neven. ESMO Breast 2022, 15. Slamon. Ann Oncol. 2021.

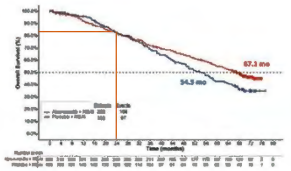
1. in 2. linija zdravlejnja z zaviralcem CDK4/6: OS

Naši podatki:



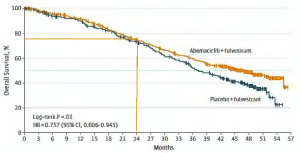
- Ocenjen 24-mesečni OS za prvo linijo zdravljenja: 78%
- Ocenjen 24-mesečni OS za drugo linijo zdravljenja: 70%

MONARCH-3:



- Ocenjen 24-mesečni OS za prvo linijo zdravljenja: 80%

MONARCH-2:



- Ocenjen 24-mesečni OS za drugo linijo zdravljenja: 72%

Sledge GW. JAMA Oncol. 2020; Goetz MP. Ann of Oncol. 2022

Neželeni učinki: Monarch 3 in 2

Monarch 3 (1.linija)

≥15% occurrence in abemaciclib arm, *n* (%)	Abemaciclib plus nonsteroidal AI (*n* = 327)			
	All grades	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Any adverse event	323 (98.8)	102 (31.2)	169 (51.7)	22 (6.7)
Diarrhea	269 (82.3)	99 (30.3)	31 (9.5)	0
Neutropenia	143 (43.7)	53 (16.2)	72 (22.0)	6 (1.8)
Fatigue	135 (41.3)	59 (18.0)	6 (1.8)	–
Nausea	135 (41.3)	40 (12.2)	4 (1.2)	–
Anemia	103 (31.5)	49 (15.0)	23 (7.0)	0
Abdominal pain	102 (31.2)	24 (7.3)	6 (1.8)	–
Vomiting	99 (30.3)	28 (8.6)	5 (1.5)	0
Alopecia	90 (27.5)	7 (2.1)	–	–
Decreased appetite	86 (26.3)	30 (9.2)	5 (1.5)	0
Leukopenia	72 (22.0)	31 (9.5)	27 (8.3)	1 (0.3)
Blood creatinine increased	67 (20.5)	25 (7.6)	6 (1.8)	1 (0.3)
Headache	65 (19.9)	11 (3.4)	3 (0.9)	–
ALT increased	57 (17.4)	16 (4.9)	20 (6.1)	1 (0.3)
Arthralgia	57 (17.4)	14 (4.3)	0	–
Constipation	57 (17.4)	12 (3.7)	2 (0.6)	0
AST increased	55 (16.8)	15 (4.6)	12 (3.7)	0
Back pain	52 (15.9)	18 (5.5)	3 (0.9)	–
Rash	50 (15.3)	11 (3.4)	3 (0.9)	0

Monarch 2 (2.linija)

Adverse Event (≥ 10% in either arm)	Abemaciclib + Fulvestrant (n = 441)		
	All	3	4
Any	435 (98.6)	241 (54.6)	26 (5.9)
Diarrhea	381 (86.4)	59 (13.4)	0
Neutropenia	203 (46.0)	104 (23.6)	13 (2.9)
Nausea	199 (45.1)	12 (2.7)	—
Fatigue	176 (39.9)	12 (2.7)	—
Abdominal pain	166 (37.6)	11 (2.5)	—
Anemia	128 (29.0)	31 (7.0)	1 (0.2)
Leukopenia	125 (28.3)	38 (8.6)	1 (0.2)
Decreased appetite	117 (26.5)	5 (1.1)	0
Vomiting	114 (25.9)	4 (0.9)	0
Headache	89 (20.2)	3 (0.7)	—
Dysgeusia	79 (17.9)	—	—
Alopecia	69 (15.6)	—	—
Thrombocytopenia	69 (15.6)	9 (2.0)	6 (1.4)
Stomatitis	67 (15.2)	2 (0.5)	0
Constipation	60 (13.6)	3 (0.7)	0
ALT increased	59 (13.4)	17 (3.9)	1 (0.2)
Cough	59 (13.4)	0	—
Pruritus	57 (12.9)	0	—
Dizziness	55 (12.5)	3 (0.7)	—
AST increased	54 (12.2)	10 (2.3)	0
Blood creatinine level increased	52 (11.8)	4 (0.9)	0
Arthralgia	51 (11.6)	1 (0.2)	—
Edema peripheral	51 (11.6)	0	—
Rash	49 (11.1)	5 (1.1)	0
URTI	49 (11.1)	0	0
Dyspnea	48 (10.9)	11 (2.5)	1 (0.2)
Pyrexia	48 (10.9)	2 (0.5)	1 (0.2)
Muscular weakness	47 (10.7)	4 (0.9)	—
Hot flush	46 (10.4)	0	—
Weight decreased	46 (10.4)	1 (0.2)	—
Back pain	42 (9.5)	3 (0.7)	—

Johnston s et al. Breast Cancer 2019, Sledge GW et al. JCO 2017

Rezultati: neželeni učinki

Neželen učinek (gradus, G)	Število bolnic (%/n)	Monarch3 in Monarch 2; %
Driska	67,1/90	85,3/86,4
G1	67,7/61	
G2	24,4/22	
G3	7,7/7	9,5/13,4
Neutropenija	45,5/61	43,7/46
G1	8,2/5	
G2	63,9/39	
G3	22,0/14	23,8/26,5
G4	4,9/3	
Trombopenija	18,7/25	
G1	96,0/24	
G2	4,0/1	
G3	0	
G4	0	
Bolečine v trebuhu	20,9/28	
G1	89,3/25	
G2	10,7/3	
G3	0	
Utrudljivost	37,3/50	41,3/39,9
G1	72,0/36	
G2	24,0/12	
G3	4,0/2	1,8/2,7
Slabost	21,8/39	41,3/45,1
G1	64,1/25	
G2	33,3/13	
G3	2,6/1	1,2/2,7
Anemija	64,2/86	31,5/29
G1	74,7/64	
G2	34,0/21	
G3	1,1/1	
G4	0	

Neželen učinek (gradus, G)	Število bolnic (%/n)	Monarch3 in Monarch 2; %
Drugi NU		
Porast kreatinina	57,5/77	20,5/11,8
Makrocitoza	34,3/46	
Hepatotoksičnost	16,4/22	
Alopecija	4,5/6	
Bruhanje	3,8/5	
Izpuščaj	2,2/3	
Trombemolični dogodki	1,4/2	
Pljučna embolija	0,7/1	

Rezultati: prekinitve zdravljenja, prilagajanje odmerkov

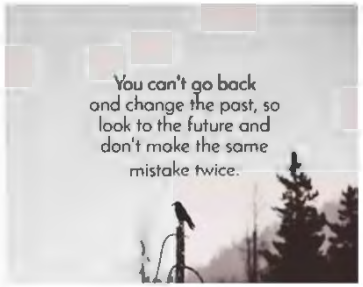
- Zdravljenje zaključeno pri 70,9% (n=95)
  - 66,3 % (n=63) progres bolezni
  - 24,2 % (n=23) neželeni učinki (Monarch 3: 25,1% ; Monarch 2: 15,9%)
  - 9,5 % (n=9) drugo
- Nižanje odmerka:
  - 27,6 % (n=37) 100mg 2xdan
  - 16,4 % (n=22) 50mg 2xdan
- Najpogostejši razlog za nižanje odmerka sta bila neutropenija (17,6 %) in driska GIII (10,3%)
  - Drugi pogostejši razlogi: bolečine v trebuhu, slabost, poslabšanje jetrne fukncije, porast kreatinina

Zaključki

- Zdravljenje z zdravilom abemaciklib je varno in učinkovito.
- Čeprav neposredna primerjava z rezultati registracijskih kliničnih raziskav ni ustrezna, so podatki iz vsakodnevne klinične prakse vzpodbudni in zelo primerljivi z rezultati registracijskih raziskav.
- Potreben je daljši čas spremljanja in dodatne izkušnje za pridobitev trdnejših dokazov o varnosti in učinkovitosti zdravila v vsakodnevni klinični praksi.
- Glede na naše izsledke zaključujemo, da ima zdravilo sprejemljive in obvladljive neželene učinke.
- Izkušnje, kako najbolje obvladovati neželene učinke in kako ohranjati komplijanco za zdravljenje so izjemnega pomena, saj je zdravilo nedavno pridobilo tudi odobritev za dopolnilno zdravljenje bolnikov z visokim tveganje za ponovitev bolezni.

Hvala!

Za pomoč pri pripravi tega predavanja se zahvaljujem:
Tanja Ovčariček, dr.med.
Kaja Cankar, dr.med.
Neža Režun, dr.med.
Katja Dejanović, dr.med.



25 LET | *kliničnih raziskav v Sloveniji*

V 25 letih smo sponzorirali ali podprli 57 intervencijskih kliničnih raziskav, ki so gonilo razvoja in napredka v medicini, in s tem je več kot 780 bolnikov dobilo možnost inovativnega zdravljenja.

M-SI-00000814 (V2.0)
Informacija pripravljena v marcu 2023.

ZA ODRASLE BOLNIKE
S HR+/HER2- mRD[1]

DRAGOCENI TRENUTKI BOLNIKA SO MERILO VAŠEGA USPEHA.

IBRANCE®
palbociklib

Ustvarjen za mRD

OMOGOČA JIH ZDRAVILO IBRANCE.

Zdravilo IBRANCE že več kot 8 let pomaga do trenutkov, kot so ti.[2-5] Zdravilo IBRANCE, ki ga podpirajo obširne izkušnje iz klinične in vsakodnevne dejanske prakse ter dokazana klinična učinkovitost in dobro prenašanje,[1,4,6-35] vašim bolnicam pomaga, da najbolje izkoristijo vsak dan.[4,5,36,37]

HR+/HER2- = pozitiven na estrogenske receptorje in negativen na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2; **mRD** = metastatski rak dojke

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

IBRANCE 75 mg, 100 mg, 125 mg filmsko obložene tablete
Sestava in oblika zdravila: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg, 100 mg ali 125 mg palbocikliba. **Indikacije:** Zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega na hormonske receptorje (HR – Hormone Receptors) pozitivnega in na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 – Human Epidermal growth factor Receptor 2) negativnega raka dojk: v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali v kombinaciji s fulvestrantom pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje. Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadoliberina. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Priporočeni odmerek je 125 mg enkrat na dan 21 zaporednih dni, sledi 7 dni brez zdravljenja (shema 3/1), celotni cikel traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost. Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je treba zaviralec aromataze dajati v skladu s shemo odmerjanja, ki je navedena v Povzetku glavnih značilnosti zdravila (PGZZ). Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je priporočeni odmerek fulvestranta 500 mg intramuskularno 1., 15. in 29. dan ter nato enkrat na mesec, glejte PGZZ za fulvestrant. *Prilagajanja odmerkov:* Za prilagajanja odmerkov zaradi hematološke toksičnosti glejte preglednico 2, zaradi nehematološke toksičnosti pa preglednico 3 v PGZZ(u). Pri bolnikih s hudo intersticijsko boleznijo pljuč (ILD)/pnevmonitisom je treba zdravljenje trajno prekiniti. Posebne skupine bolnikov: *Starejši:* Prilagajanje odmerka ni potrebno. *Okvara jeter ali ledvic:* Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ali blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je priporočeni odmerek 75 mg enkrat na dan po shemi 3/1. *Pediatrična populacija:* Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, nista bili dokazani. Način uporabe: Peroralna uporaba. Tablete se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Ne smemo jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Tablete zdravila je treba pogoltniti cele. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Uporaba pripravkov s šentjanževko. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Ženske v pred- in perimenopavzi: Kadar zdravilo uporabljamo v kombinaciji z zaviralcem aromataze je obvezna ovarijska ablacija ali supresija z agonistom gonadoliberina. Hematološke bolezni: Pri nevtropeniji stopnje 3 ali 4 je priporočljiva prekinitev odmerjanja, zmanjšanje odmerka ali odložitev začetka ciklov zdravljenja, bolnike pa je treba ustrezno spremljati. ILD/pnevmonitis: Pri bolnikih se lahko pojavita huda, življenjsko ogrožajoča ali smrtna ILD in/ali pnevmonitis, kadar zdravilo jemljejo v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis (npr. hipoksija, kašelj, dispneja), in pri pojavu novih ali poslabšanju respiratornih simptomov oz. sumu na ILD/pnevmonitis zdravljenje prekiniti. Okužbe: Zdravilo lahko poveča nagnjenost k okužbam, zato je bolnike treba spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jih ustrezno zdraviti. Venska trombembolija: Pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom, so poročali o venskih trombemboličnih dogodkih, zato je bolnike treba spremljati glede znakov in simptomov globoke venske tromboze in pljučne embolije ter jih ustrezno zdraviti. Okvara jeter ali ledvic: Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ali ledvic je treba zdravilo uporabljati previdno in skrbno spremljati znake toksičnosti. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko palbocikliba: *Zaviralci CYP3A:* Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A, med drugim klaritromicina, indinavirja, itrakonazola, ketokonazola, lopinavirja/ritonavirja, nefazodona, nelfinavirja, posakonazola, sakvinavirja, telaprevirja, telitromicina, vorikonazola in grenivke ali grenivkinega soka, se je treba izogibati. *Induktorji CYP3A:* Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A, med drugim karbamazepina, enzalutamida, fenitoina, rifampicina in šentjanževke, se je treba izogibati. Učinek zdravil za zmanjševanje kisline: Klinično pomembnega učinka na izpostavljenost palbociklibu ni pričakovati. Učinki palbocikliba na farmakokinetiko drugih zdravil: Pri sočasni uporabi bo morda treba zmanjšati odmerek občutljivih substratov CYP3A z ozkim terapevtskim indeksom (npr. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanil, pimozid, kinidin, sirolimus in takrolimus), saj IBRANCE lahko poveča izpostavljenost tem zdravilom. Študije *in vitro* s prenašalci: Palbociklib lahko zavira prenos, posredovan s P-gp v prebavilih in beljakovino odpornosti pri raku dojk (BCRP). Uporaba palbocikliba z zdravili, ki so substrati P-gp (npr. digoksin, dabigatran, kolhicin) ali BCRP (npr. pravastatin, rosuvastatin, sulfasalazin) lahko poveča njihov terapevtski učinek in neželene učinke. Palbociklib lahko zavira privzemni prenašalec organskih kationov OCT1. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Med zdravljenjem in vsaj 3 tedne (ženske) oziroma 14 tednov (moški) po koncu zdravljenja je treba uporabljati ustrezne kontracepcijske metode. Zdravila ne uporabljajte pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Bolnice, ki prejemajo palbociklib, ne smejo dojiti. Zdravljenje s palbociklibom lahko ogrozi plodnost pri moških. Pred začetkom zdravljenja naj moški zato razmislijo o hrambi sperme. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Potrebna je previdnost. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti: okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, pomanjkanje teka, stomatitis, navzea, diareja, bruhanje, izpuščaj, alopecija, suha koža, utrujenost, astenija, pireksija, povečane vrednosti ALT/AST. **Način in režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija. **Datum zadnje revizije besedila:** 26.05.2023.
Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance, 26.05.2023. **2.** Beaver JA, et al. Clin Cancer Res. 2015;21(21):4760-4766. **3.** George MA, et al. Front Oncol. 2021;11:693104. **4.** Rugo H, et al. Breast Cancer Res Treat. 2019;174(3):719-729. **5.** Rugo HS, et al. Ann Oncol. 2018;29:888-894. **6.** Cristofanilli M, et al. Clin Cancer Res. 2022;28(16):3433-3442. **7.** Xu B, et al. Eur J Cancer. 2022;175:236-245. **8.** Finn RS, et al. N Engl J Med. 2016;375(20):1925-1936. **9.** Gelmon K, et al. Breast. 2021;59:321-326. **10.** Rugo HS, et al. Eur J Cancer. 2018;101:123-133. **11.** Turner NC, et al. Ann Oncol. 2018;29(3):669-680. **12.** Cristofanilli F, et al. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439. **13.** Harbeck N, et al. Future Oncol. 2021;17(16):2107-2122. **14.** Goyal RK, et al. Cancer. 2023 Feb 9. Epub ahead of print. **15.** Richardson D, et al. Breast Cancer Res Treat. 2021;187(1):113-124. **16.** De Michele A, et al. Breast Cancer Res. 2021;23:37. **17.** Rugo HS, et al. NPJ Breast Cancer. 2022;8(1):114. **18.** Taylor-Stokes G, et al. Breast. 2019;43:22-27. **19.** Waller J, et al. J Glob Oncol. 2019;5:JGO1800239. **20.** Mycock K, et al. Future Oncol. 2022;18:349-362. **21.** Mycock K, et al. *Curr Oncol.* 2021;28:678-688. **22.** Mycock K, et al. Cancer Treat Res Commun. 2022;32:100573. Epub 6 May 2022. **23.** Mycock K, et al. Clin Ther. 2022;44(12):1588-1601. **24.** Kraus AL, et al. Clin Pharmacol Ther. 2022;111(1):302-309. **25.** Rugo HS, et al. SABCS 2022; Abstract P3-01-15. **26.** De Laurentiis M, et al. SABCS 2019; Poster P3-11-25. **27.** Caillet P. ASCO 2021; Oral presentation 1012. **28.** Tripathy D, et al. ESMO 2022; Poster 251P. **29.** Karuturi MS, et al. ESMO BC 2022; Poster 190P. **30.** Blum J, et al. SABCS 2021; Abstract P1-18-29. **31.** Finn R, et al. ASCO 2022; Oral presentation. **32.** Finn R, et al. Oncologist. 2021;26:e749-e755. **33.** Diéras V, et al. Oncologist. 2019;24(12):1514-1525. **34.** Verma S, et al. Oncologist. 2016;21(10):1165-1175. **35.** Harbeck N, et al. Ann Oncol. 2016;27(6):1047-1054. **36.** Rocque G, et al. ESMO 2022; Poster 266P. **37.** Karuturi M, et al. SABCS 2021; Poster P1-18-25.

PP-IBR-SVN-0014 • Datum priprave: junij 2023. • Samo za strokovno javnost.

Pfizer Luxembourg SARL, GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG,
51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855
Pfizer, podružnica Ljubljana, Letališka cesta 29a, Ljubljana