



Združenje za
senologijo Slovenije
Slovenian Senologic
Society



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Jesenski simpozij Združenja za Senologijo SZD

KLINIČNE RAZISKAVE NA PODROČJU RAKA DOJK V LETU 2024

Ljubljana, 21. november 2024, Austria Trend Hotels

Strokovni odbor:

Simona Borštnar

Organizacijski odbor:

Simona Borštnar, Zvezdana Vukmirović

Urednici zbornika:

Simona Borštnar, Zvezdana Vukmirović

Organizator in izdajatelj:

Združenje za senologijo pri SZD in Onkološki inštitut Ljubljana

Strokovno srečanje so finančno omogočili: Aptamedica Internacional d.o.o., AstraZeneca UK limited Podružnica v Sloveniji, Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Ewopharma SI, Lenis farmacevtska d.o.o., MERCK SHARP & DOHME, inovativna zdravila d.o.o., Novartis Pharma Services Inc., PharmaSwiss Slovenija/Bausch Health, Pfizer Luxembourg sarl., Roche farmacevtska družba d.o.o., Swixx biopharma

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

Ljubljana, november 2024

PROGRAM

SKLOP 1 BIOMARKERJI (moderator: Janez Žgajnar)

- 16.00-16.07 **Diagnostični pomen metilacije genov BRCA 1, RASSF1A in PTEN pri lezijah dojk nejasnega malignega potenciala**
Romi Cencelj Arnež
- 16.07-16.14 **Preučevanje vloge skupkov cirkulirajočih tumorskih celic pri bolnicah z visoko tveganim zgodnjim rakom dojk - GALIA**
Cvetka Grašič Kuhar
- 16.14-16.21 **Vpliv uvedbe genskih podpisov na uporabo dopolnilne kemoterapije pri pacientkah s hormonsko odvisnim HER2- rakom dojk s kliničnega in ekonomskega vidika**
Andreja Eberl
- 16.21-16.28 **Primerjava skladnosti in napovedne vrednosti novega proliferacijskega podpisa APIS s klasično imunohistokemično metodo določanja karakteristik raka dojk**
Cvetka Grašič Kuhar
- 16.28-16.35 **Vloga endokanabinoidnega sistema pri zdravljenju trojno negativnega raka dojk z imunoterapijo**
Simona Kranjc Brezar
- 16.35- 16.45 **Razprava**

SKLOP 2 KIRURGIJA (moderator Janez Žgajnar)

- 16.45-16.52 **Mednarodne raziskave, ki trenutno potekajo v okviru konzorcijev EUBREST in OPBC**
Andraž Perhavec
- 16.52-16.59 **Model za napovedovanje odgovora v bezgavkah po neoadjuvantnem zdravljenju**
Nina Pišlar

SKLOP 3 RADIOTERAPIJA (moderator: Janez Žgajnar)

- 16.59-17.06 **Vrednotenje vpliva radikalne radioterapije na bolnike z oligometastatsko boleznijo (OLIGOCARE)**
Ivica Ratoša
- 17.06-17.13 **Hormonska terapija ali obsevanje dojke kot oblika izključnega pooperativnega zdravljenja pri ženskah starih ≥ 70 let, ki so zbolele za zgodnjim rakom dojk luminalnega A podtipa (EUROPA): randomizirana raziskava faze III**
Ivica Ratoša
- 17.13-17.20 **Zdravljenje oligometastatskega raka dojk - randomizirana raziskava faze 3, primerjava kombinacije stereotaktične ablativne radioterapije in sistemskega zdravljenja s samostojnim sistemskim zdravljenjem kot zdravljenjem prve linije (TAORMINA)**
Ivica Ratoša
- 17.20-17.30 **Razprava**
- 17.30-18.00 **Odmor s kavo**

SKLOP 4 SISTEMSKA TERAPIJA (moderator Simona Borštnar)

- 18.00-18.07** **Giredestrant v zdravljenju zgodnjega in razsejanega raka dojk (randomizirani raziskavi faze III Lidera in Plonera)**
Simona Borštnar
- 18.07-18.14** **Dejavniki, povezani s tveganjem za ponovitev bolezni pri mladih bolnikih z lokaliziranim HER2 in rakom dojke s pozitivnim hormonskim receptorjem – retrospektivna študija**
Erika Matos
- 18.14-18.21** **Uporaba avtolognih imunohibridomov pri zdravljenju bolnic s trojno negativnim rakom dojk stadijev II in III (IMMUNOBREAST)**
Simona Borštnar
- 18.21-18.28** **Raziskava trastuzumab derukstekana v dejanski klinični praksi pri bolnikih z neresektabilnim ali metastatskim rakom dojk z nizkim izražanjem HER2 v Bolgariji in Sloveniji (EXPLORE)**
Tanja Ovčariček
- 18.28-18.38** **Razprava**

SKLOP 5 KAKOVOST ŽIVLJENJA (moderator Simona Borštnar)

- 18.38-18.45** **Zgodnje odkrivanje tveganja nenalezljivih bolezni pri bolnikih z rakom dojke na podlagi umetne inteligence (ARTILLERY)**
Tanja Španič
- 18.45-18.52** **Sodelovanje bolnic z zgodnjim, hormonsko odvisnim, HER-2 negativnim rakom dojk pri dopolnilnem zdravljenju z zaviralci aromataze z ali brez abemacicliba (ONKO-ADHER)**
Erika Matos
- 18.52-18.59** **Izboljšanje kakovosti življenja s podpornim zdravljenjem simptomov, povezanih s hormonsko terapijo, pri ženskah z zgodnjim rakom dojke - pragmatično randomizirano kontrolirano preskušanje**
Erika Matos
- 18.59-19.06** **EU projekt telerehabilitacije za rak dojk (FTH) in solidne rake (eCAN)**
Cvetka Grašič Kuhar
- 19.06-19.13** **Interdisciplinarni pristop k obravnavi z zdravljenjem povzročene kardiotsičnosti pri starejših multimorbidnih bolnicah z rakom dojke (CARDIOCARE)**
Domen Ribnikar
- 19.13-19.23** **Razprava**

SKLOP 6 GENETIKA (moderator Janez Žgajnar)

19.23-19.30 Molekularno genetske značilnosti bolnic z rakom dojk in zarodno patogeno različico PALB2

Mateja Krajc

SKLOP 7 EPIDEMIOLOGIJA (moderator Janez Žgajnar)

19.30-19.37 Izboljšanje presejanja za rak dojk z analizo kvantitativnih slikovnih biomarkerjev kot množičnih podatkov

Mateja Krajc

19.37-19.45 Vpliv upoštevanja individualne ogroženosti na shemo vabljenja v državni presejalni program za raka dojk

Mateja Krajc

19.45-19.52 Značilnosti bolnic s prvim relapsom pri bolnicah z rakom dojk s HER2 + in HER2- tumorji

Sonja Tomšič

19.52-20.00 Razprava

20.00 Večerja

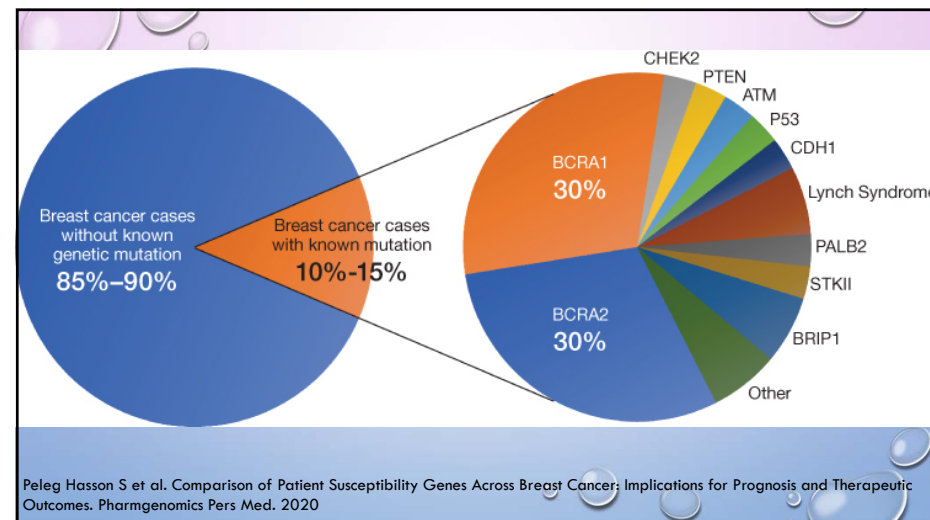


DIAGNOSTIČNI POMEN METILACIJE GENOV **BRCA1**, **RASSF1A** IN **PTEN**

PRI LEZIJAH DOJK NEJASNEGA MALIGNEGA POTENCIALA

ROMI CENCELJ-ARNEŽ, DR.MED.

Mentor: doc. dr. Andraž Perhavec, dr. med.
Somentor: doc. dr. Gorana Gašljevič, dr. med.



1

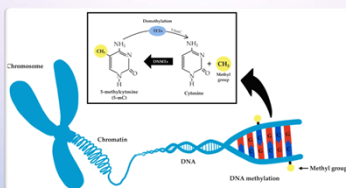
2

METILACIJA

BRCA1

RASSF1A

PTEN



ON



OFF

HISTOLOŠKA VERIFIKACIJA – DIB/VDIB



B1 – normalno tkivo/nediagnostično

B2 - benigno

B3 – nejasnega malignega potenciala

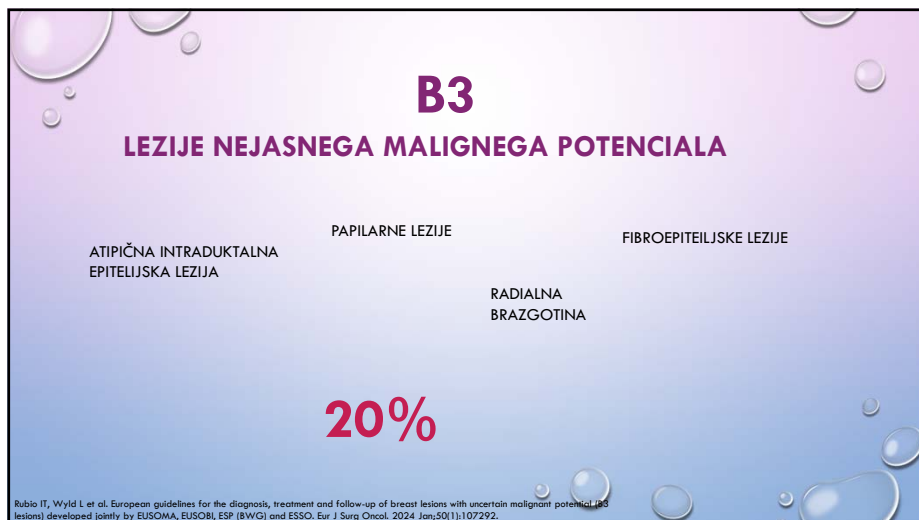
B4 – suspektno za maligno

B5 – maligno

- B5a - DCIS & pleomorfni LCIS,
- B5b – invazivni ca, limfom, sarkom, maligni filodni tumor, ektramamarne metastaze
- B5c drugi ca

3

4



5



6



7



8

LEZIJE B4 IN B5

DIB/VDIB

METILACIJSKI STATUS BRCA1,
RASSF1A in PTEN

TERAPEVTSKI
POSEG

HISTOLOŠKI
PREPARAT

METILACIJSKI STATUS BRCA1,
RASSF1A in PTEN

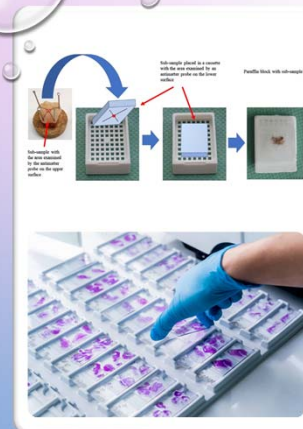


TUMOR

OKOLICA

9

PRIPRAVA TKIVNIH VZORCEV



- 10% FORMALINU
- VKLOPLJENO V PARAFIN
- H&E
- PERITUMORSKO TKIVO

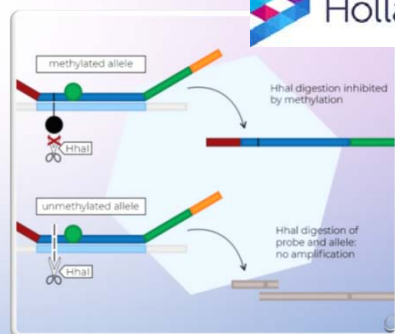
10

DOLOČITEV METILACIJSKEGA STATUSA METODA MS-MLPA

temelji na pomnoževanju
metilacijsko specifičnih sond
v reakciji PCR

nemetilirane sekvence DNK
- odsotnost PCR produkta.

metilirane sekvence DNK -
PCR produkt po ligaciji
sond in PCR pomnoževanju.



Metilacijsko specifična metoda hkratnega
pomnoževanja od ligacije odvisnih sond; ang.
Methylation Specific Multiplex Ligation-dependent
Probe Amplification

MRC
Holland

11

PRIČAKOVANI REZULTATI

pomemben dejavnik pri napovedovanju
verjetnosti karcinoma pri lezijah B3

Metilacija - zgodnja sprememba v
karcinogenezi raka dojke

kateri od utišanih genov **NAJVEČJO**
NAPOVEDNO VREDNOST

DODATNI OZNAČEVALCI, ki bi pomagali
pri odločitvi za kirurško biopsijo

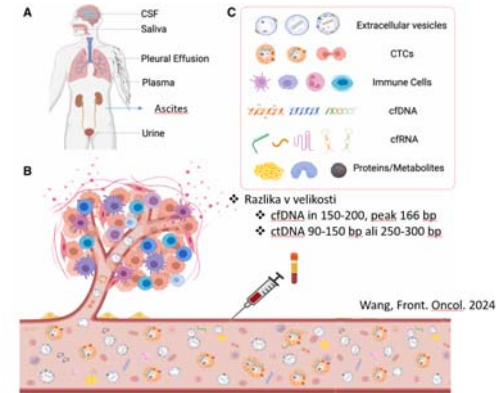
12

Preučevanje vloge skupkov cirkulirajočih tumorskih celic pri bolnicah z visoko tveganim zgodnjim rakom dojk - GALIA

Izr. prof. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

Tekočinska biopsija

- neinvazivno spremljanje **bioloških označevalcev (biomarkerjev)** v telesnih tekočinah



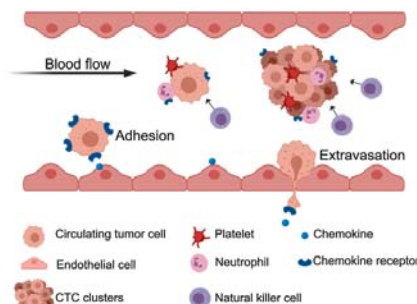
Problem tekočinske biopsije:

- Biomarker prisoten v majhni količini
- Zelo sofisticirane metode za določanje biomarkerjev
- Prognostični in prediktivni pomen se še raziskuje

Največ raziskav na področju ctDNA in CTC

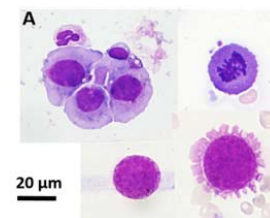
Cirkulirajoče tumorske celice (CTC)

- So zametki (pionirji) metastaz
- Odcepijo se od tumorja, vstopijo v krvni obtok in nekatere izstopijo v oddaljenih organih in tvorijo zasevke
- Posamične CTC, skupki CTC (homotipni, heterotipni)
- V krvi preživi le 0,1% CTC
- Skupki CTC imajo do 100x večjo potentnost za nastanek metastaz kot posamične CTC
- 20 % bolnic z zgodnjim rakom ima CTC in 80 % z razsejanim rakom dojk ima CTC
- Neugodni prognostični dejavnik za OS
 - $\geq 1 \text{ CTC}/7,5 \text{ ml}$ krvi je pri zgodnjem raku dojk
 - $\geq 5 \text{ CTC}/7,5 \text{ ml}$ krvi pa pri razsejanem raku dojk



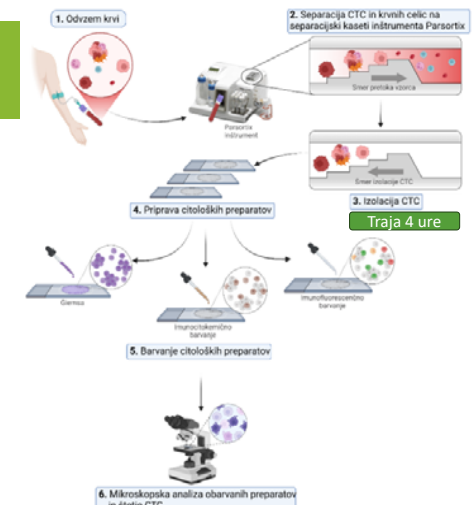
Metoda določanja CTC s CellSearch na podlagi epitelijskih biomarkerjev

Metoda izolacije CTC na podlagi velikosti in deformabilnosti (6,5 μm) neodvisno od celičnih biomarkerjev



Aparat Parsortix podjetja ANGLE

CTC preživijo v krvi malo časa
Postopek izolacije moramo pričeti v roku 4 ur



Študija GALIA: Preučevanje vloge skupkov CTC pri bolnicah z visoko tveganim zgodnjim rakom dojk

- **PRIMARNA HIPOTEZA:**
- *Bolnice z rakom dojk, ki bodo imele ob diagnozi ≥ 1 CTC ali ≥ 1 skupek CTC ali ≥ 1 mekariocit, bodo imele manjšo stopnjo patološkega kompletnega odgovora (pCR, angl. pathologic complete response) kot bolnice brez CTC, brez mekariocitov ali brez skupkov CTC.*

Ozadje hipoteze: pri bolnicah z vnetnim rakom dojk bomo ob diagnozi izolirali CTC v 60-80% primerov, CTC skupke pa v 20-30% primerov. Pri bolnicah z nevnetnim trojno negativnim in HER2+ rakom dojk bomo CTC izolirali v 20%. Večina CTC bo izražala hibridni fenotip.

- **SEKUNDARNE HIPOTEZE:**
- *Bolnice, ki bodo po koncu neoadjuvantne kemoterapije brez CTC/skupkov CTC, bodo imele daljši RFS in OS.*
- *Bolnice, ki jim bo med kemoterapijo nivo ctDNA upadel, bodo imele daljši RFS in OS*
- *Bolnice bodo imele po kemoterapiji zmanjšano kognitivno funkcioniranje za okrog 10%.*

Vpliv uvedbe genskih podpisov na uporabo dopolnilne kemoterapije pri pacientkah s hormonsko odvisnim HER2- rakom dojk s kliničnega in ekonomskega vidika

Andreja Eberl

Ozadje

- dopolnilna KT → ↓ tveganje za ponovitev → ? NUZ, kakovost življenja
- klinično-patološki dejavniki → ? → genski podpisi
- Oncotype DX® in MammaPrint® od 2020 v rutinski uporabi v SLO

Namen, cilji

- ovrednotiti, kako je uvedba GP v klinično prakso na OI vplivala na uporabo dopolnilne KT pri skupini pacientk s hormonsko odvisnim HER2- rakom dojk s kliničnega in ekonomskega vidika → podlaga za analizo stroškovne učinkovitosti
- analizirati rezultate izvedenih genskih podpisov na OI, korelacijo rezultatov genskih podpisov s klinično-patološkimi dejavniki, odločitve, izbiro in izvedbo dopolnilne kemoterapije pri pacientkah z opravljenim genskim podpisom
- ugotoviti v kakšni meri so bili upoštevani rezultati testiranja pri odločitvi o KT in koliko pacientkam je bila prihranjena KT
- analizirati in ovrednotiti, kakšen finančni učinek ima uvedba genskega podpisa na zdravljenje pacientk s hormonsko odvisnim rakom dojke

Hipoteze

- Na podlagi rezultata genskega podpisa je bila dopolnilna kemoterapija *izpuščena* pri več kot polovici testiranih pacientk.
- Nizka izraženost progesteronskih receptorjev (<30%) je povezana z neugodnim izvidom genskega podpisa.
- Visok gradus in visoka izraženost KI67 (>20%) sta povezana z neugodnim izvidom genskega podpisa.
- Status pazdušnih bezgavk (negativne vs. 1-3 pozitivne) ni povezan z izidom genskega podpisa.
- Kljub uvedbi genskega podpisa v klinično prakso se skupni stroški obravnave in zdravljenja pacientk v prvem letu zdravljenja niso povečali.

Rezultati

- retrospektivna presečna opazovalna raziskava na populaciji pacientk z opravljenim genskim podpisom
- 02/2020-02/2024: N=460 (75% Oncotype DX, 25% MammaPrint)

Starost	RS 0-15	RS 16-20	RS 21-25	RS 26-100
>50 let	173			52
KT (%)	4			92
≤ 50 let	47	29	16	21
KT (%)	0	14	55	81

Rezultati

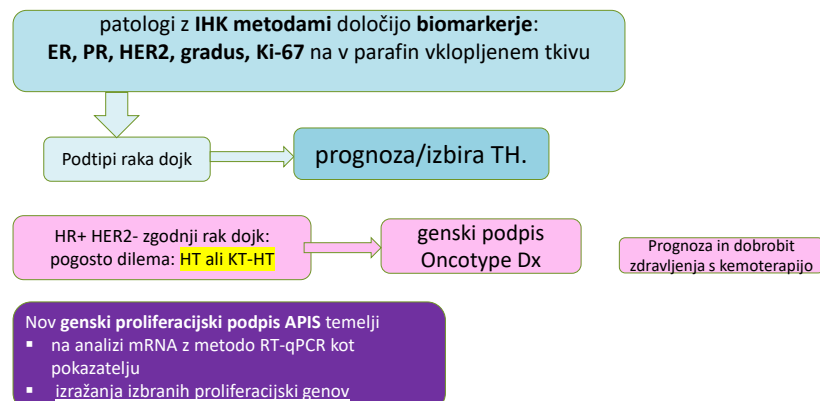
Starost	MP index HIGH	MP index LOW
>50 let	34	59
KT (%)	92	2
≤ 50 let	8	20
KT (%)	75	10

- KT: EC/AC+paklitaksel > TC > samo EC ali AC > FEC+docetaksel

*Primerjava skladnosti in napovedne vrednosti novega **proliferacijskega podpisa APIS** s klasično imunohistokemično metodo določanja karakteristik raka dojk*

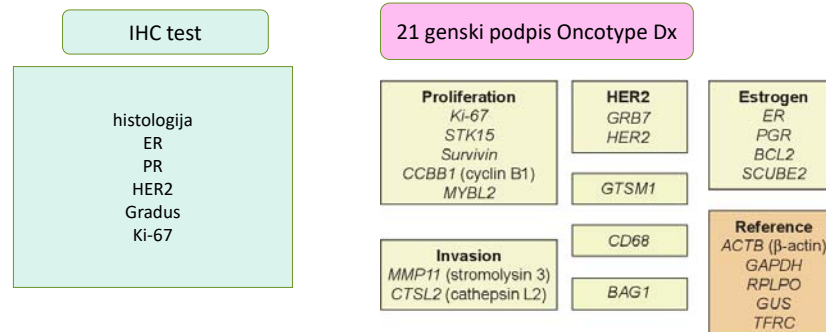
Izr. prof. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

Biomarkerji pri raku dojk: prognostični/prediktivni



NAMEN

- preučiti **skladnost** rezultatov opredelitve **osnovnih značilnosti raka dojk** s tremi metodami: APIS, IHC in Oncotype Dx
- Drugi namen je preučiti **prognostično in prediktivno vrednost metode APIS** (za odgovor na sistemsko zdravljenje in prognozo raka dojk) v primerjavi z metodama IHC in Oncotype DX



UfrpXKmfXKfs1LJjyqS JOR 7559

10 genski podpis APIS

Na podlagi izražanja 10 genov:

ESR1,
PGR,
ERBB2

MKI67,
CCNA2,
PCNA,
KIF23,

IOP8,
KRT5 in
PUM1

PODTIP RAKA

PROLIFERACIJSKI GENI

METODA: Iz vzorcev tumorskega tkiva vklopljenega v parafin (FFPE) bomo izolirali celokupno RNA z uporabo kompleta MagMax DNA/RNA kit (ThermoFisher Scientific, Woodward, St. Austin, TX, US) po standardiziranem protokolu in navodilih proizvajalca.

Izražanje genov (APIS podpis) bomo določali z uporabo metode RT-qPCR z uporabo kompleta Apis Breast Cancer Subtyping Kit (APIS Assay Technologies, Manchester, UK) na aparatu QuantStudio 5 Dx (ThermoFisher Scientific). Po končanem qPCR bomo dobljene podatke analizirali s pomočjo programske opreme QuantStudio 5 Dx Software (Thermo Fisher Scientific) in pridobili Ct vrednosti.

Izražanje tarčnega gena bomo podali kot Delta Ct (ΔCt) vrednost.

Glede na vrednosti ΔCt bomo po navodilih proizvajalca določili APIS podpis za posamezen vzorec.

RETROSPEKTIVNA RAZISKAVA

Študijska populacija

Bolnice z zgodnjim HR+ HER2- rakom dojk, ki so bile zdravljene na OIL v obdobju 2010-2024 in so imele pred odločitvijo o zdravljenju opravljen test Oncotype Dx.

Vključitveni in izključitveni kriteriji

Vključitveni kriteriji:

- HR+ HER2- rak dojk stadija I-III
- Zdravljene z operacijo
- Znan rezultat testa Oncotype Dx
- Dovolj arhivskega tumorja za odvzem tkiva za test APIS
- Podpisan splošni privolitveni obrazec za sodelovanje v študijah

Izključitveni kriteriji:

- Razsejan rak dojk (M1)
- Niso opravile testa Oncotype Dx
- Nestrinjanje s splošnim sodelovanjem v študijah

5

6

Pilotna raziskava:
na 100 bolnicah

Če bo test APIS vsaj v 70% skladen z IHK ali Oncotype Dx testom, bo test APIS narejen še na nadaljnjih 400 bolnicah

V kolikor bo skladnost manjša od 70%, bomo opravili le skladnost metod Oncotype Dx in IHK

7

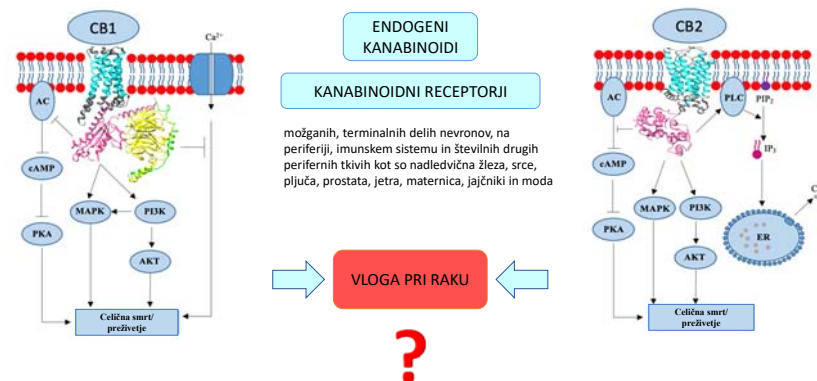
Vloga endokanabinoidnega sistema pri zdravljenju trojno negativnega raka dojk z imunoterapijo

Simona Kranjc Brezar, Luka Dobovišek
Onkološki inštitut Ljubljana

Ozadje:

- Trojno negativni rak dojke (TNRD) predstavlja približno 10-20 % vseh RD in je povezan z najslabšo prognozo. Imunoterapija v kombinaciji s kemoterapijo je obetavno novo zdravljenje, ki se uporablja v zgodnjih in napredovalih stadijih bolezni.
- Vendar se veliko bolnikov ne odzove in večina razvije odpornost na zdravljenje. Posledično je iskanje boljših biomarkerjev izrednega pomena. Obstaja tudi možnost, da lahko endokanabinoidni sistem predstavlja nov in prej neizkoriščen mehanizem za generiranje imunskega odziva na tumorje ali premagovanje odpornosti proti terapiji z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT).
- Selektivni antagonisti/inverzni agonisti kanabinoidnih receptorjev tipa 2 (CB2) lahko predstavljajo novo strategijo za senzibilizacijo rakavih celic na imunoterapijo.
- Pomembnost endokanabinoidnega sistema kot potencialne farmakološke tarče je jasno prikazana s sposobnostjo kanabinoidov, da zmanjšajo celokupno preživetje pri bolnikih, zdravljenih z imunoterapijo.
- Poleg tega bolniki z rakom pogosto uporabljajo kanabinoide, zato so raziskave na tem področju še toliko bolj nujne

ENDOKANABINOIDNI SISTEM



1

2

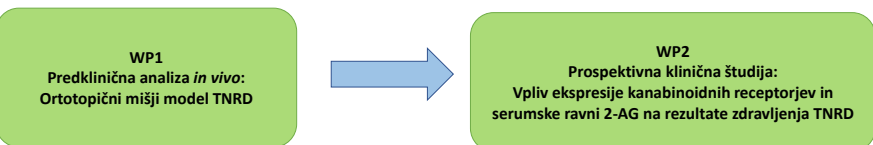
Vloga endokanabinoidnega sistema pri zdravljenju trojno negativnega raka dojk z imunoterapijo

Cilji raziskave so:

- 1.) določiti izražanje CBR (CB1 in CB2) v TNRD (mišjem TNRD tumorskem modelu in histoloških vzorcih bolnikov)
- 2.) določiti učinke 2-AG in selektivnega antagonista/inverznega antagonista receptorjev CB2 (JTE907 ali SR144528) na mišjih tumorjih TNRD v kombinaciji z ZINT (atezolizumab in pembrolizumab) ter kemoterapijo (nab-paklitaksel),
- 3.) raziskati vlogo endokanabinoidnega sistema (ekspresija CBR in serumska raven 2-AG kot prediktivna biomarkerja odziva na imunokemoterapijo) v kontekstu celovite ocene imunološkega profila primarnega tumorja.

Podroben opis programa dela

Naša študija je sestavljena iz predklinične (WP1) in klinične faze (WP2).



Vloga endokanabinoidnega sistema pri zdravljenju trojno negativnega raka dojk z imunoterapijo

WP1: Predklinična analiza in vivo: Mišji model TNRD

Rezultati :

- Stratifikacija modela TNRD glede na status CBR in izražanja PD-1, PD-L1 in vivo.
- Vzpostavitev protokola za določitev protitumorske in anti-metastatske učinkovitosti kombiniranega zdravljenja z imunoterapijo (pembrolizumabom ali atezolizumabom) in kemoterapijo (nab-paklitakselom) pri mišjem modelu TNRD.
- Vzpostavitev protokola za določitev protitumorskega in anti-metastatskega učinka kombiniranega zdravljenja z imunoterapijo in endokanabinoidom (2-AG) pri mišjem modelu TNRD.
- Vzpostavitev protokola za določanje serumskih ravni 2-AG pri miših.
- Določitev serumske ravni 2-AG v serumu pred in po kombiniranem zdravljenju z imunoterapijo in kemoterapijo mišjega modela TNBC.
- Določitev učinka eksogenega vnosa 2-AG na mišjem modelu TNRD zdravljenega z imunoterapijo in kombinacijo imunoterapije ter kemoterapije.
- Določitev učinka selektivnega antagonista/inverznega agonista (JTE907 or SR144528) na mišjem modelu TNRD, zdravljenega z imunoterapijo in kombinacijo imunoterapije ter kemoterapije.

3

4

Vloga endokanabinoidnega sistema pri zdravljenju trojno negativnega raka dojke z imunoterapijo

WP2: Prospektivna klinična študija: Vpliv ekspresije kanabinoidnih receptorjev in serumske ravni 2-AG na rezultate zdravljenja TNRD

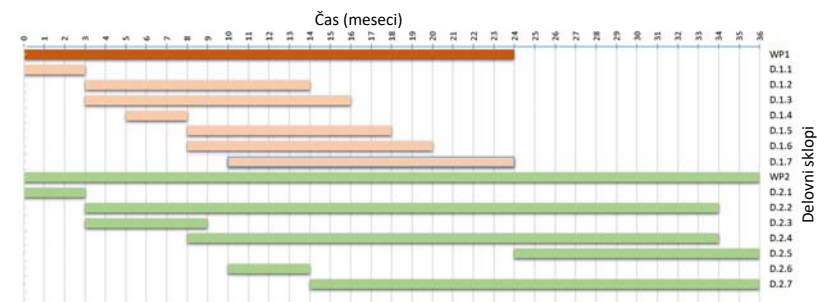
Rezultati:

- Priprava in odobritev klinične prospektivne študije ter izbira bolnikov za določanje ekspresije CBR in analizo serumskih ravni 2-AG
- Vzpostavitev protokola kvantitativne verižne reakcije s polimerazo (qPCR) za analizo CBR in ddPCR za analizo ctDNA.
- qPCR določanje izražanja receptorjev CB1 in CB2 ter imunohistokemično določanje populacije imunskih celic (CD8, CD4, Foxp3, grancim B) na histoloških vzorcih primarnih tumorjev.
- Analiza povezave med izražanjem CBR in rezultati zdravljenja pri bolnicah z razsejanim TNRD zdravljenih z imunoterapijo (atezolizumab ali pembrolizumab) in kemoterapijo.
- Analiza povezave med prisotnostjo ctDNA in rezultati zdravljenja pri bolnicah z razsejanim TNRD zdravljenih z imunoterapijo (atezolizumab ali pembrolizumab) in kemoterapijo.
- Vzpostavitev protokola za določanje serumskih ravni 2-AG.
- Analiza povezave med koncentracijami 2-AG v serumu

5

Vloga endokanabinoidnega sistema pri zdravljenju trojno negativnega raka dojke z imunoterapijo

Časovni potek raziskave



6

Mednarodne raziskave, ki trenutno potekajo v okviru konzorcijev EUBREAST in OPBC

Senološka sekcija, 21.11.2024

Andraž Perhavec

OPBC (Oncoplastic Breast Cancer Consortium)

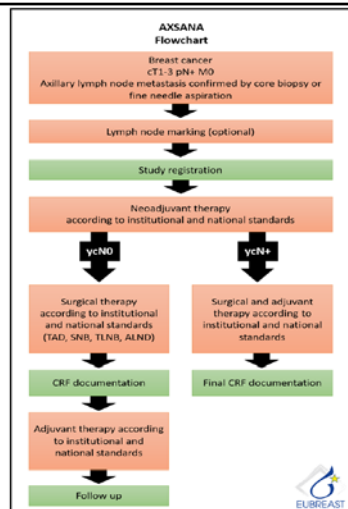
- Raziskave na različnih področjih kirurgije dojke in rekonstruktivnih posegih
- Deeskalacija kirurškega zdravljenja v pazduhi
 - Bolnice s pozitivno SLN po NST
- 842 članov
- 93 držav

1

2

Axsana

- Klinični prospektivni register
- cN+ → NST
- 26 držav



3

Journal of Clinical Oncology®

⑧ Nodal Burden and Oncologic Outcomes in Patients With Residual Isolated Tumor Cells After Neoadjuvant Chemotherapy (ypN0i+): The OPBC-05/ICARO Study

Giacomo Montagna, MD, MPH¹; Alison Laws, MD, MPH²; Massimo Ferrucci, MD, PhD³; Mary M. Mrdutt, MD, MS⁴; Susie X. Sun, MD⁵; Suleyman Bademler, MD⁶; Hakan Balbaloglu, MD⁷; Nora Balint-Lahat, MD⁸; Maggie Banyas-Paluchowski, MD, PhD¹⁰; Andrea V. Barrio, MD¹; John Benson, MD¹¹; Nuran Bese, MD¹²; Judy C. Boughey, MD⁴; Marissa K. Boyle, MD¹³; Emilia J. Diego, MD¹⁴; Claire Eden, MD¹⁵; Ruth Eller, MD^{16,17}; Maite Goldschmidt, MSc^{16,17}; Callie Hlavin, MD, MPH¹⁴; Martin Heidering, MD^{16,17}; Justyna Jelinska, MD, PhD¹⁸; Guldeniz Karadeniz Cakmak, MD, FEBS⁷; Susan B. Kesmodel, MD¹⁹; Tari A. King, MD²; Henry M. Kuerer, MD, PhD²; Julie Loesch, MD^{16,17}; Francesco Milardi, MD²; Dawid Murawa, MD, PhD¹⁸; Tracy-Ann Moo, MD¹; Tehillah S. Menes, MD, MSc^{8,9}; Daniele Passeri, MD²; Jessica M. Pastoriza, MD²⁰; Andraz Perhavec, MD, PhD²¹; Nina Pislir, MD²¹; Natalia Polidorio, MD, PhD¹; Avina Rami, BA²; Jai Min Ryu, MD, PhD²²; Alexandra Schulz, MSc^{16,23}; Varadan Sevilmedu, MBBS, DrPH²⁴; M. Umit Ugurlu, MD²⁵; Cihan Uras, MD¹²; Annemiek van Hemert, MSc²⁶; Stephanie M. Wong, MD, MPH²⁷; Tae-Kyung Robyn Yoo, MD²⁸; Jennifer Q. Zhang, MD²⁹; Hasan Karanlik, MD²; Neslihan Cabioglu, MD³⁰; Marie-Jeanne Vrancken Peeters, MD, PhD³¹; Monica Morrow, MD¹; and Walter P. Weber, MD^{16,17}; on behalf of the ICARO Study Group

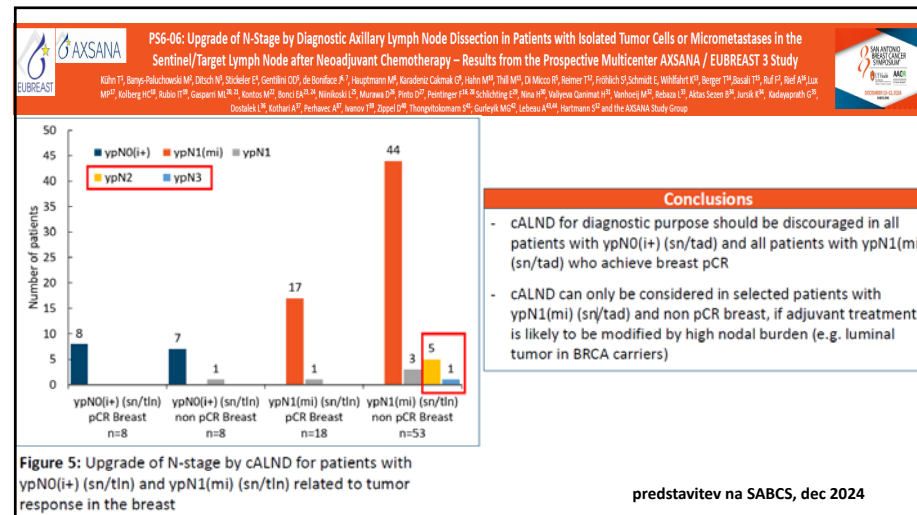
CONCLUSION The nodal burden in patients with ypN0(i+) was low, and axillary recurrence after ALND omission was rare in patients selected for this approach. These results do not support routine ALND in all patients with ypN0(i+).

4

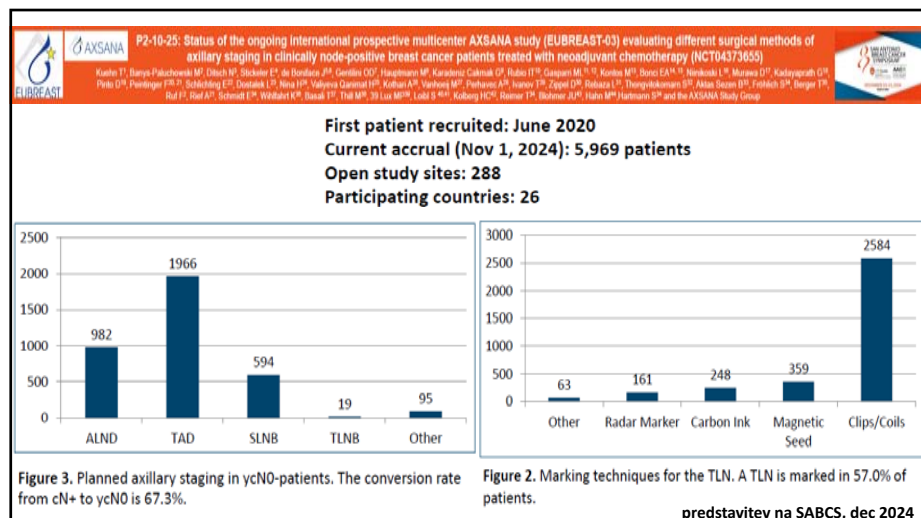
Association of Axillary Lymph Node Dissection With Oncological Outcomes in Patients With Residual Micrometastases After Neoadjuvant Chemotherapy

- 63 centrov, 1216 bolnic
- cT1-4 N0-3 → NST → SLNB/TAD → ypN1mic
- 54.5% ALND, 45.5 brez ALND
- 30% dodatno pozitivnih bezgavk (42% makromets)
- Ni razlik v aksilarnih in invazivnih ponovitvah med skupinama (2.2% vs 1.9%, p=0.7) (21% vs 21%, p>0.9)
- Trend manj pogostih aksilarnih ponovitev pri TNBC v skupini z ALND (3.1% vs 7.6%, p=0.057)
- Rezultati ne opravičujejo ALND pri vseh bolnicah z mikrozaevki

predstavitev na SABCS, dec 2024



6



7

Diagnostic performance of axillary ultrasound after neoadjuvant chemotherapy in initially node-positive breast cancer patients – results from the prospective AXSANA registry trial (NCT04373655)

- Občutljivost: 46.4% (95% CI 43.8%-49.0%)
- Specifičnost: 78.8% (95% CI 76.9%-80.7%)
- PPV: PPV of 64.2% (95% CI 61.2%-67.1%)
- NPV: 64.3% (95% CI 62.2%-66.3%)

Conclusions

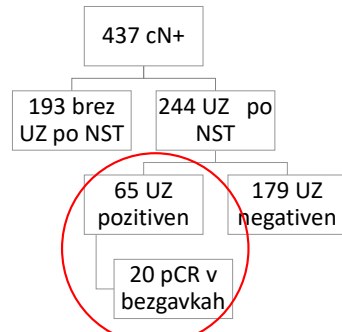
- ...Axillary lymph node dissection based on suspicious AUS results after NACT may lead to surgical overtreatment in many patients.

predstavitev na SABCS, dec 2024

8

Axillary ultrasound for predicting response to neoadjuvant treatment in breast cancer patients—a single institution experience

Nina Pislar^{1,2}, Gorana Gasljevic³, Maja Marolt Music^{2,4}, Simona Borstnar⁵, Janez Zgajnar^{1,2} and Andraz Perhavec^{1,2*}



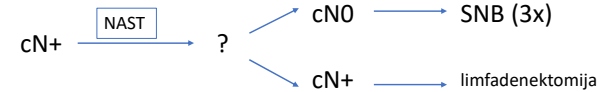
	občutljivost	specifičnost	natančnost
UZ	29%	77,5%	46,7%

Pislar N. WJSO, 2023

Model za napovedovanje odgovora v bezgavkah po neoadjuvantnem zdravljenju

Nina Pišlar
Senološka sekcija, November 2024

Ozadje



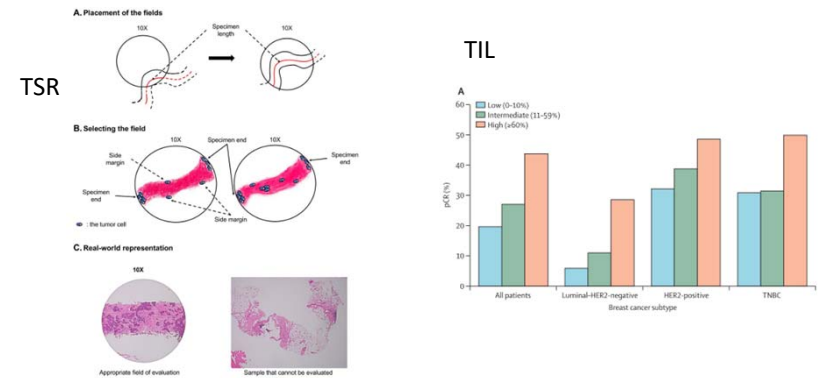
Napovedovanje odgovora po NAST:

- Klinično
- Radiološko
- Klinično-patološke značilnosti
 - Stadij T, N, ER/PR, Her-2, LVI, tip NAST...
 - Tumorsko mikrookolje: stroma (TSR), TIL

Namen

1. Model za napovedovanje ypN0 pri cN+ bolnicah po NAST
2. TSR, TIL
3. Metode strojnega učenja

Metode



Le MK, Odate T, Kawai M, Oishi N, Kondo T (2023) Investigating the role of core needle biopsy in evaluating tumor-stroma ratio (TSR) of invasive breast cancer: a retrospective study. *Breast Cancer Res Treat* 197(1):113–21.

Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BJ, Weber KE, et al (2018) Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol* 19(1):40–50.

Metode

Orange Datamining Toolbox

- Naïve Bayes
- Logistična regresija
- K-NN
- Nevronske mreže
- Naključni gozd



Stratificirana 10-kratna navzkrižna validacija

Demšar J, Curk T, Erjavec A, Gorup C, Hocevar T, Milutinovic M, Mozina M, Polajnar M, Toplak M, Staric A, Stajdohar M, Umek L, Zagar L, Zbontar J, Zitnik M, Zupan B (2013) [Orange: Data Mining Toolbox in Python](#). *Journal of Machine Learning Research* 14(Aug): 2349–2353.

5

Table 1 Clinical and pathologic characteristics

N = 437	Nodal response		p-value
	pCR N = 151	no pCR N = 286	
<i>Age</i>			
≤ 50	56 (32.0%)	119 (68.0%)	0.359
> 50	95 (36.3%)	167 (63.7%)	
<i>Menopausal status</i>			
Pre-/perimenopausal	93 (37.2%)	157 (62.8%)	0.219
Postmenopausal	56 (31.5%)	122 (68.5%)	
Missing	2	7	
<i>cT stage</i>			
cT1-2	126 (36.7%)	217 (63.3%)	0.067
cT3-4	25 (26.6%)	69 (73.4%)	
<i>cN stage</i>			
cN0	30 (42.8%)	40 (57.2%)	0.101
cN1-3	118 (32.7%)	243 (67.3%)	
Missing	4	2	
<i>Subtype</i>			
HR + Her-2-	30 (13.6%)	191 (86.4%)	< 0.001
HR + Her-2+	52 (59.8%)	35 (40.2%)	
HR- Her-2+	36 (76.6%)	11 (23.4%)	
HR- Her-2-	33 (40.2%)	49 (59.8%)	

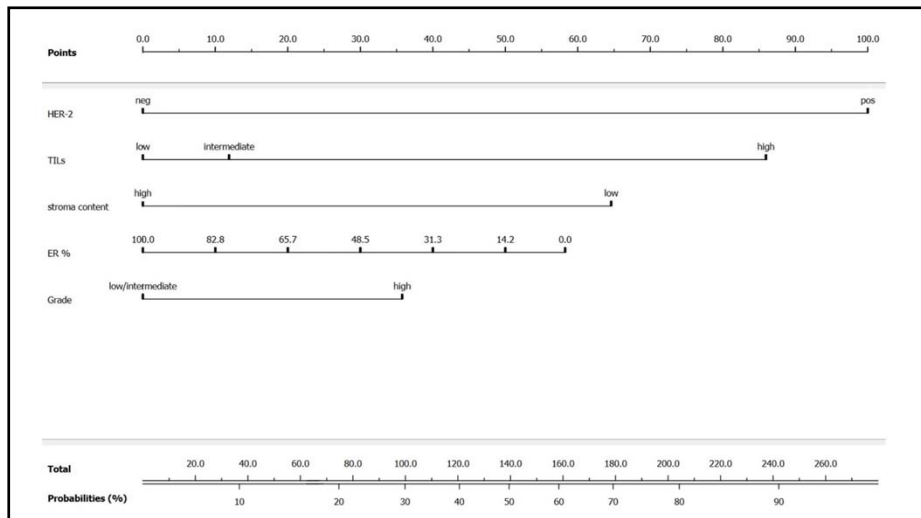
6

N = 437	Nodal response		p-value
	pCR N = 151	no pCR N = 286	
<i>Histology</i>			
Ductal	147 (35.9%)	263 (64.1%)	0.071
Lobular	1 (5.9%)	16 (94.1%)	
Mixed	2 (40.0%)	3 (60.0%)	
Other	1 (20.0%)	4 (80.0%)	
<i>ER</i>			
Positive	81 (26.5%)	225 (73.5%)	< 0.001
Negative	70 (53.4%)	61 (46.6%)	
<i>PR</i>			
Positive	47 (21.3%)	174 (78.7%)	< 0.001
Negative	104 (48.1%)	112 (51.9%)	
<i>Her-2</i>			
Positive	88 (65.7%)	46 (34.3%)	< 0.001
Negative	63 (20.8%)	240 (79.2%)	
<i>Ki-67%</i>			
< 20	8 (16.0%)	42 (84.0%)	0.003
≥ 20	143 (37.0%)	244 (63.0%)	
<i>Grade</i>			
Low/intermediate	37 (20.2%)	146 (79.8%)	< 0.001
High	108 (44.3%)	136 (55.7%)	
Missing	6	4	

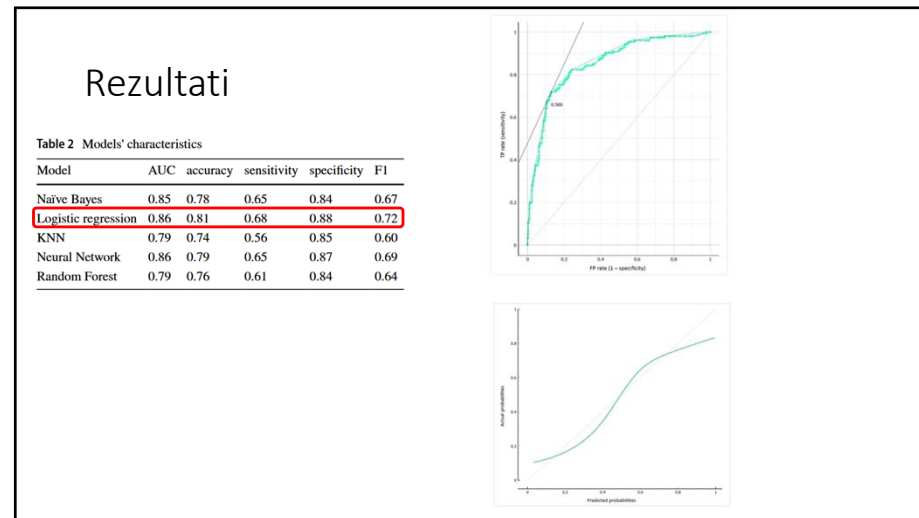
7

N = 437	Nodal response		p-value
	pCR N = 151	no pCR N = 286	
<i>Stroma content</i>			
≤ 50%	78 (45.3%)	94 (54.7%)	< 0.001
> 50%	73 (27.5%)	192 (72.5%)	
Missing			
<i>TIL</i>			
Low	76 (26.2%)	214 (73.8%)	< 0.001
Intermediate	45 (45.0%)	55 (55.0%)	
High	27 (65.9%)	14 (34.1%)	
<i>Radiological response on breast MRI</i>			
Complete response	41 (58.6%)	29 (41.5%)	< 0.001
Residual tumor	32 (26.9%)	87 (73.1%)	
Not performed	78	170	
<i>Axillary US after NAST</i>			
Negative	69 (38.5%)	110 (61.5%)	0.337
Suspicious/positive	20 (30.8%)	45 (69.2%)	
Not performed	62	131	

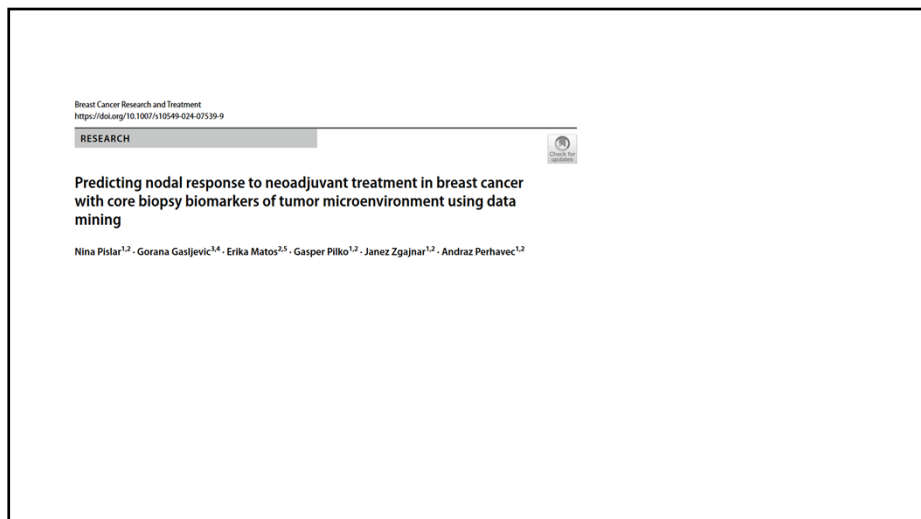
8



9



10



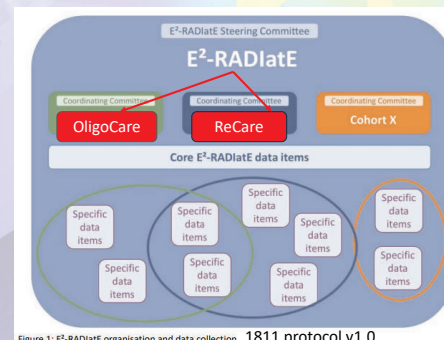
11



Ivica Ratoša
Ljubljana, 21.11.2024



Klinični register EORTC-ESTRO je bil vzpostavljen 2019. Na OIL smo se v OligoCare vključili leta 2020, v ReCare pa 2023. Namen projekta je podpora raziskovanja v radioterapiji in zagotavljanje dokazov o vlogi obsevanja v večdisciplinarnem pristopu zdravstvene obravnave. Trenutno vključuje 2 kohorti:



Odporna, Prospektivna, Neintervencijska in Neterapevtska Raziskava z več kohortami



Vključuje bolnike z oligometastatskim rakom dojke, prostate, ne-drobnoceličnega raka pljuč ter raka debelega črevesa in danke:

- Primarni tumor in vsi zasevki so zdravljeni **radikalno**
- Vsaj en zasevek je zdravljen s **SBRT (ablativno dozo)**.

Podatek za 30. september 2024:
14 držav in 64 centrov vključuje bolnike v kohorto OligoCare.

Število bolnikov: **3023**
Rak dojke: **438 (13%)**
OIL: **skupno 110 bolnikov, rak dojke 17**





Metode:
Nabor demografskih in kliničnih podatkov, podatki o slikovnih preiskavah in obsevalnem zdravljenju.

Spremljanje toksičnosti zdravljenja in izidov zdravljenja, o katerih poročajo bolniki (PROMs) pred, in tik po SBRT, 6 mesecev & 12 mesecev po zdravljenju ter nato letno.

Zbiranje podatkov	Pred obsevanjem	Ob zaključku obsevanja	Ob vsakem kontrolnem pregledu
Osnovni podatki o bolniku	x		
Osnovni podatki o rakavi bolezni	x		
Podatki o zdravljenju		x	
Toksičnost zdravljenja	x	x	x
Izid zdravljenja			x
Reševalno onkološko zdravljenje			x
Vprašalniki – z zdravjem povezana kvaliteta življenja	x	x	x
Stroškovna učinkovitost zdravljenja	x	x	x

E²-RADlatE EORTC-1811 kohorta OligoCare



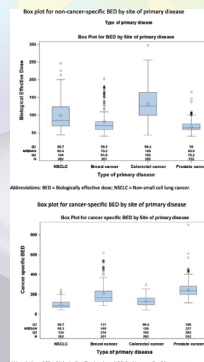
Primarni cilj:

Identifikacija kliničnih in histopatoloških dejavnikov, ki vplivajo na celokupna preživetja bolnikov z rakom.

Sekundarni cilji:

Ugotoviti kako poteka zdravstvena obravnava bolnikov z oligometastatsko boleznijo in določiti dejavnike, ki vplivajo na zdravstveno oskrbo ter izide zdravljenja.

(toksičnost zdravljenja, kakovost življenja, stroškovna učinkovitost zdravljenja, ...)



Rezultati:

Predpis doze in frakcionacije v odvisnosti od primarne histologije¹
(razlika v klinični praksi glede na lokacijo obsevanja in glede na histologijo)

Toksičnost

Akutna toksičnost SBRT²

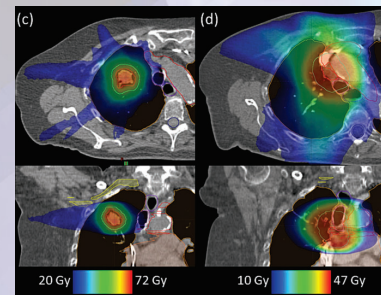
(za prvih 1468 bolnikov)
Stopnja ≥ G3 0,5 %, od tega 0,1 % G5;
1 pneumonitis in 1 možganska krvavitev

¹ Christ SM, et al Radiother Oncol. 2024

² Alongi F, et al Radiother Oncol. 2024

E²-RADlatE EORTC-2011-RP kohorta ReCare

Evalvacija **ponovnega obsevanja** (reiradiacija) v področju prsnega koša, trebušne votline, medenice.



Primarni cilj:

lokalno kontrola ponovnega obsevanja
zgodnja in pozna toksičnost zdravljenja

Sekundarni cilji:

celokupno preživetje in napredovanje bolezni glede na posamezne vrste raka.
načini ponovnega obsevanja
kakovost življenja
kazalci kakovosti obsevalnih načrtov
ekonomska evalvacija

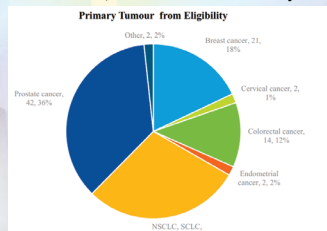
Metode:

Podobno kot v OligoCare

E²-RADlatE EORTC-2011-RP kohorta ReCare (od 2023 dalje)

Evalvacija **ponovnega obsevanja** (reiradiacija) v področju prsnega koša, trebušne votline, medenice.

ReCare September 2024:
307 bolnikov, ≈ 20 % bolnic z rakom dojk



2nd-BCT: Trenutno v razvoju dodatna orodja za nabiranje podatkov za bolnice, katere so zdravljenje s ponovno ohranitveno operacijo in reiradiacijo

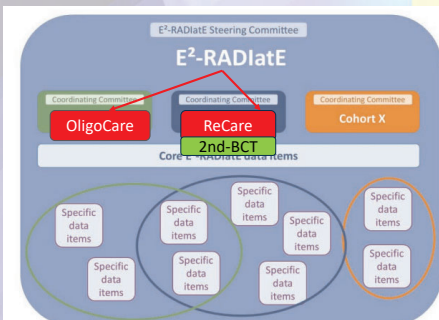


Figure 1: E²-RADlatE organisation and data collection

EUROPA

Hormonska terapija ali obsevanje dojke kot oblika izključnega pooperativnega zdravljenja pri ženskah starih ≥ 70 let, ki so zbolele za zgodnjim rakom dojk luminalnega A podtipa (EUROPA): randomizirana raziskava faze III.

ExclUusive endocrIne therapy Or radiation therAPy for women aged ≥70 years with luminal A-like early stage breast cancer (EUROPA): a randomized phase 3 trial.



Akademsko raziskavo
Sponsor: Università degli Studi di Firenze (Univerza v Firenci)

EUROPA

Hormonska terapija ali obsevanje dojke kot oblika izključnega pooperativnega zdravljenja pri ženskah starih ≥ 70 let, ki so zbolele za zgodnjim rakom dojke luminalnega A podtipa (EUROPA): randomizirana raziskava faze III.

NAMEN

Ocena učinkovitosti posameznega pooperativnega zdravljenja in vpliv le-tega na kakovost življenja



proti



CILJI

Primarni cilj:

- Ipsilateralna ponovitev
- Ocenjevanje kakovosti življenja s pomočjo izidov zdravljenja, o katerih poročajo bolniki

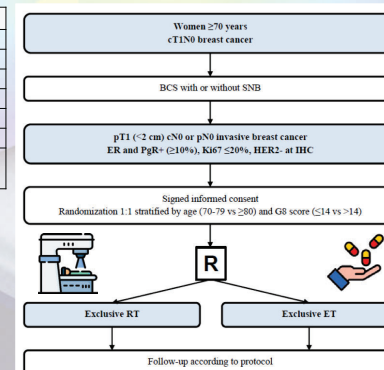
Več sekundarnih ciljev:

varnost zdravljenja, geriatrična ocena, ocenjevanje kakovostin življenja, celokupno in specifično preživetje

EUROPA

Hormonska terapija ali obsevanje dojke kot oblika izključnega pooperativnega zdravljenja pri ženskah starih ≥ 70 let, ki so zbolele za zgodnjim rakom dojke luminalnega A podtipa (EUROPA): randomizirana raziskava faze III.

VKLJUČITVENI KRITERIJI
• starost ≥ 70 let
• histološko potrjen invazivni adenokarcinom
• ohranitvena operacija zaradi raka dojke ($\pm$ SNB)
• pT1 (1–19 mm), cN0 ali pN0 (i+)
• R0 – »no ink«
• G1–2 (1–19 mm), G1–3 (≤ 10 mm)
• Luminal A-like: ER+ ≥ 10 %, PR+ ≥ 10 %, Ki67 ≤ 20 %, HER2neg



EUROPA



Hormonska terapija ali obsevanje dojke kot oblika izključnega pooperativnega zdravljenja pri ženskah starih ≥ 70 let, ki so zbolele za zgodnjim rakom dojke luminalnega A podtipa (EUROPA): randomizirana raziskava faze III.

Status - oktober 2024

monthly update of the study below:

- 836 enrolled patients, 833 randomized patients
- Enrollment Rate (average of enrolled patients/per month/per site): 1,01
- 90% enrollment has been reached

V Sloveniji od leta 2022 vključenih 7 bolnic

Zelo težko vključevanje:

- V SLO presejalni program do starosti 69 let
- Manj kandidatke za raziskavo kot predvideno: pri bolnicah, starejših od 70 let tumorji pogosto nekoliko večji kot 19 mm
- Veliko bolnic je zavrnilo vključitev v raziskavo (večinoma so se strinjale samo z obsevanjem bodisi s kombinacijo zdravljenja)

PRVI REZULTATI:

2-letna razlika v kakovosti življenja bo predstavljena na SABCS 2024
abstract (embargo), ustna predstavitev
sočasna objava v Lancet Oncology

TAORMINA

Zdravljenje oligometastatskega raka dojke - randomizirana raziskava faze 3, primerjava kombinacije stereotaktične ablativne radioterapije in sistemskega zdravljenja s samostojnim sistemskim zdravljenjem kot zdravljenjem prve linije

Treatment of Oligometastatic breast cancer – a randomised phase 3 trial comparing stereotactic ablative radiotherapy and systemic treatment with systemic treatment alone as 1st line treatment



Akademiska raziskava
Sponsor: Švedsko združenje onkologov dojke SABO in
Oddelek za onkologijo, Enota za klinične študije
Blå Stråket 2, Sahlgrenska University Hospital
SE-41345 Gothenburg, Švedska

TAORMINA

Zdravljenje oligometastatskega raka dojke - randomizirana raziskava faze 3, primerjava kombinacije stereotaktične ablativne radioterapije in sistemskega zdravljenja s samostojnim sistemskim zdravljenjem kot zdravljenjem prve linije

NAMEN

Raziskati, ali dodatno zdravljenje zasevkov s stereotaktičnim obsevanjem (SBRT), poleg standardnega sistemskega zdravljenja,

- izboljša preživetje in ali vpliva na kakovost življenja.
- oceniti učinkovitost in varnost kombinacije SBRT ter sistemskega zdravljenja
- oceniti možne biomarkerje za napoved odziva na zdravljenje in/ali zgodnjega napredovanja bolezni.

CILJI

Primarni cilj:

Preživetje brez bolezni

Več sekundarnih ciljev:

Celokupno preživetje

Lokalna kontrola

Varnost (akutni in pozni neželeni učinki)

Čas do nastanka novih zasevkov

Kakovost življenja

Zdravljenje s kemoterapijo

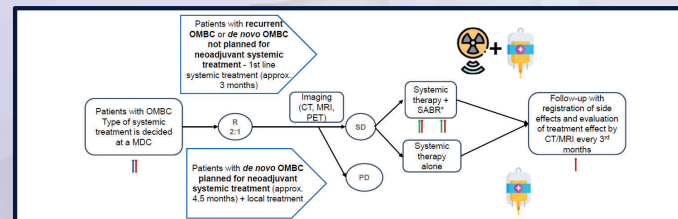
TAORMINA: Shema in glavni vključitveni in izključitveni kriteriji

Vključitveni kriteriji

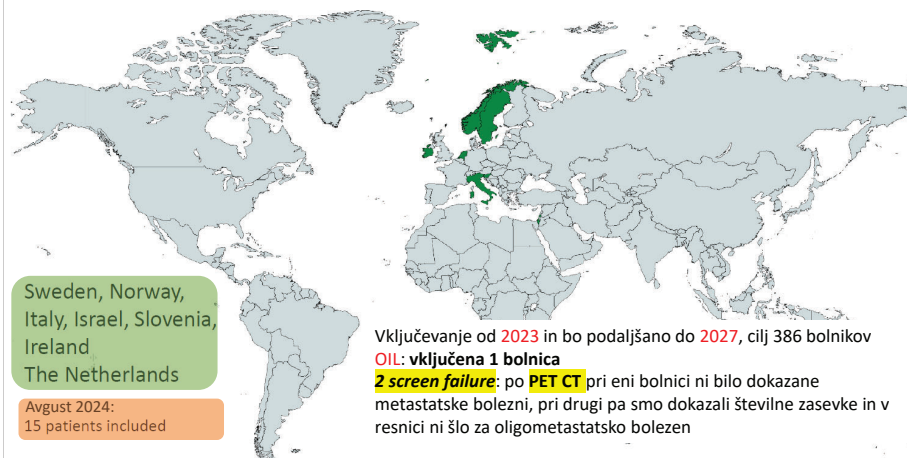
- 1 Histološko ali citološko potrjena ponovitev oligometastatskega raka dojke (OMRD).
- 2 Starost ≥ 18 let.
- 3 OMRD opredeljen kot 1-5 metastaz v največ dveh organih (potrjeno s PET-CT).
- 4 Pri bolnici, ki že prejema prvo linijo sistemskega zdravljenja, zaporedna slikovna diagnostika pokaže stabilno stanje bolezni.
- 5 Pri bolnici z de novo diagnosticiranim OMRD je primarni tumor »pod nadzorom«, ne glede na primarno kirurško ali sistemsko zdravljenje.
- 6 Pri bolnici z OMRD in lokalno ponovitvijo tumorja je lokalna bolezen pod nadzorom.
- 7 ECOG/WHO: 0-2; Pričakovana življenjska doba > 6 mesecev

Izključitveni kriteriji

- 1 Več kot ena linija sistemskega zdravljenja OMRD zaradi predhodne napredujoče bolezni (predhodno zdravljenje izoliranih lokalnih ponovitev; druga linija adjuvantnega zdravljenja ni vključena).
- 2 Oligometastaze v možganih.
- 3 Maligni plevralni izliv ali ascites.
- 4 Metastaze, ki zajemajo več kot 3 vretenca in hrbtenjačo, nestabilnost hrbtenice ali nevrološki simptomi, ki so posledica kompresije hrbtenjače, 25-odstotna prizadetost hrbteničnega kanala ali progresivni nevrološki simptomi.



TAORMINA



HVALA za POZORNOST!

GIREDESTRANT V ZDRAVLJENJU ZGODNJEGA IN RAZSEJANEGA RAKA DOJK

lidERA (GO42784):
RANDOMIZIRANA, ODPRTA, MULTICENTRIČNA ŠTUDIJA FAZE III ZA OCENO UČINKOVITOSTI IN VARNOSTI ADJUVANTNEGA GIREDESTRANTA V PRIMERJAVI Z ZDRAVNIKOVO IZBIRO ADJUVANTNE HORMONSKE MONOTERAPIJE PRI BOLNIKI Z ZGODNJIM NA ESTROGENSKE RECEPTORJE POZITIVNIM, HER2-NEGATIVNIM ZGODNJIM RAKOM DOJK

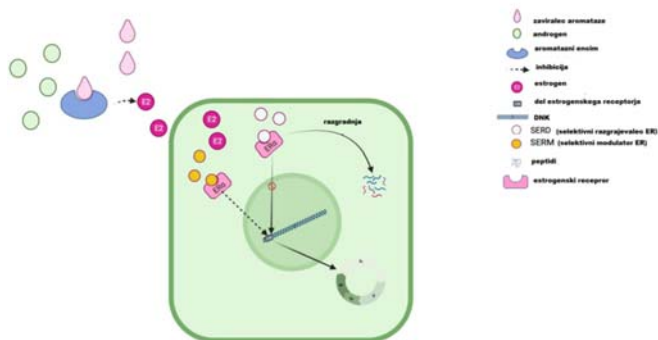
pionERA (CO446579):
ODPRTA, RANDOMIZIRANA RAZISKAVA III. FAZE ZA OCENO UČINKOVITOSTI IN VARNOSTI GIREDESTRANTA V PRIMERJAVI S FULVESTRANTOM (OBEH V KOMBINACIJI Z ZAVIRALCEM CDK4/6) PRI BOLNIKI S HER2-NEGATIVNIM NAPREDOVALIM RAKOM DOJK S POZITIVNIMI ESTROGENSKIMI RECEPTORJI IN ODPORNOSTJO NA PREDHODNO ADJUVANTNO ENDOKRINO ZDRAVLJENJE

Simona Borštnar
Oddelek za internistično onkologijo
Onkološki inštitut Ljubljana
Ljubljana, 21.11.2024

Izhodišča raziskav lidERA in pionERA

- Bolniki z ER+HER2- rakom dojk potrebujejo dopolnilno HT.
- Kljub najboljšemu zdravljenju s standardnimi HT se pri okoli 20 % bolnikov z ER+, HER2- zgodnim rakom dojk razvije odpornost (zaradi mutacij ESR1, ki lahko spodbujajo od estrogena neodvisno transkripcijo in proliferacijo) in imajo visoko stopnjo ponovitve.
- Bolniki z ER+, HER2- razsejanim rakom dojk, pri katerih se bolezen ponovi na/po dopolnilni HT predstavljajo populacijo z visoko nezadovoljeno potrebo. Za bolnike, pri katerih se bolezen ponovi po ali <12 mesecih jemanja dopolnilne terapije z zaviralcem aromataze, je fulvestrant + CDK4/6i standardno zdravljenje prve linije.
- Za zmanjšanje tveganja ponovitve in izboljšanje preživetja, prenašanja, kakovosti življenja in adherence so potrebna nova zdravljenja.
- Giredestrant je zelo močan, nesteroidni peroralni selektivni antagonist in razgrajevalec ER, ki doseže močno zasedenost ER. Je močnejši in vitro in dosega večjo zasedenost ER in vivo kot fulvestrant. Raziskave v zgodnji fazi so pokazale, da ima 30 mg na dan kot samostojno zdravilo obetavno klinično in farmakodinamično aktivnost tudi pri prisotni mutaciji ESR1 in se dobro prenaša pri ER+, HER2- raku dojk.

Mehanizem delovanja giredestranta



Sharaf B. Front. Oncol. 2024; 14:1385577

Hipoteze

- Raziskava lidERA (GO42784):** 5 let dopolnilne terapije z giredestrantom bo statistično značilno zmanjšalo tveganje ponovitve bolezni v primerjavi s standardno hormonsko terapijo po izbiri zdravnika.
- Raziskava pionERA (CO446579):** Giredestrant je v primerjavi s fulvestrantom (oba v kombinaciji z enim od zaviralcev od ciklina odvisne kinaze 4/6 [CDK4/6i], ki ga bo izbral raziskovalec izmed palbocikliba, abemacicliba in ribocikliba) statistično značilno podaljšal čas preživetja brez napredovanja v prvi liniji zdravljenja HER2-negativnega (HER2-) napredovalega raka dojk s pozitivnimi estrogenскими receptori (ER+), odpornega na adjuvantno HT.

Načrt in cilji

lidERA (GO42784)

Bolniki s ER+, HER2– zgodnim rakom dojke:

- srednje ali veliko tveganje
- Postmenopavzne bolnice oz. pred/perimenopavzne ženske, in moški, ki morajo prejeti tudi agoniste LHRH
- predhodna operacija s kurativnim namenom
- dokončana (neo)adjuvantna kemoterapija (če je bila planirana) in/ali operacijo <12 mesecev pred randomizacijo

N = 4.100

Giredestrant 30mg po dnevno

HT po izboru zdravnika

Spremljanje 5 let

Primarni cilji: preživetje brez invazivne bolezni (IDFS), razen drugega primarnega raka (ne-RD); čas od randomizacije do pojava dogodkov IDFS
Sekundarni cilji: celotno preživetje (OS); IDFS (po standardiziranih definicijah vključno z drugim primarnim rakom; preživetje brez bolezni; interval brez oddaljene ponovitve; Lokoregionalni interval brez lokoregionalne ponovitve; varnost; farmakokinetika; PRO

Geyer C. J Clin Oncol 41, 2023 (suppl 16; abstr TPS1616)

pionERA (CO446579)

Pre-in pomenopavzne ženske/moški bolniki s ER+, HER2– z lokalno napredovalim ali razsejanim RD:

- Relaps ob predhodni standardni adjuvantni HT po ≥ 12 mesecih ali znotraj 12 mesecev po zaključeni adj. HT (predhodi neo/adj zCDK4/6 dovoljeni)
- brez predhodnega sistemskega zdravljenja za lokalno napredovali ali razsejan RD
- dokumentiran status ESR1m s krožečo tumorsko DNK. Vključitev bolnikov s tumorji ESR1nm bo omejena na 60 % celotne študijske populacije. N= 1050

Giredestrant 30mg po dnevno + Z CDK4/6 po

Fulvestrant 500mg im na 4 tedne + Z CDK4/6 po

Zdravljenje do progressa, nesprejemljive toksičnosti, smrti ali umika soglasja

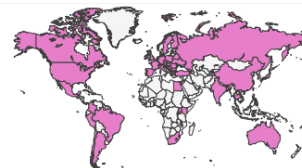
Primarni cilji: preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), ocenjeno v podskupini ESR1m in v celotni populaciji.
Sekundarni cilji: PFS (podskupina ESR1nmd); celotno preživetje (OS); celokupni delež odgovorov; trajanje odgovora; stopnja klinične koristi; čas do kemoterapije; varnost

Kalinsky K. J Clin Oncol 42, 2024 (suppl 16; abstr TPS1130)

Potek raziskav

lidERA (GO42784)

- Vključevanje v raziskavo lidERA je že zaključeno, poteka zdravljenje, potekalo je v 644 centrih v 55 državah.



Z rožnato so označene države, kjer poteka vključevanje bolnikov

pionERA (CO446579)

- Vključevanje v raziskavo pionERA poteka v 315 centrih v 35 državah.
- v decembru 2024 bo zaključeno vključevanje v kohorto ne glede na mutacijo ESR1, nato se bo nadaljevalo vključevanje le tistih, ki imajo ESR1 mutirane tumorje



Dejavniki, povezani s tveganjem za ponovitev bolezni pri mladih bolnicah z zgodnjim, HER2 pozitivnim (HER2+) in hormonsko odvisnim (HR+) rakom dojk

Projekt „MladeHER2“

Dr. Erika Matos, dr.med.

Jesensko srečanje Senološke sekcije, 21.11.2024

The effect of adjuvant endocrine therapies in premenopausal patients with ER+HER2+ localized BC – A collaborative retrospective study of EORTC BCG sites (YoungHER2 project)

Opis in načrt raziskave

- Sodelovalna retrospektivna raziskava EORTC skupine za rak dojk
- Vodilna ustanova: RAMBAM Health Care Campus, Haifa, Israel (dr.Ayelet Shai – glavni raziskovalec)
- Strokovni odbor: Hans Wildiers (BE), Frederieke van. Duijnhoven (NL), Ottavia Amato (IT)
- Sodeluje več uglednih ustanov iz Belgije, Nizozemske, Švedske, Švice, Portugalske, Italije, Poljske, Španije, Francije, Izraela, Kanade...
 - več kot 30 raziskovalnih centrov iz različnih držav.
- Analiza podatkov, pridobljenih iz medicinske dokumentacije bolnic, ki izpolnjujejo merila za vključitev in so bile zdravljene v sodelujočih centrih.
 - demografski podatkih, ITM, stadij bolezni, patohistološke značilnosti, režim (neo/adjuvantno) in vrsta/shema zdravljenja (kemoterapija, hormonska terapija, antiHER2 terapija, vrsta operacije in radioterapije), odziv na neoadjuvantno zdravljenje, ponovitev bolezni, smrti, vzrok smrti
- N= 870 bolnic (OIL podatki 60 bolnic)

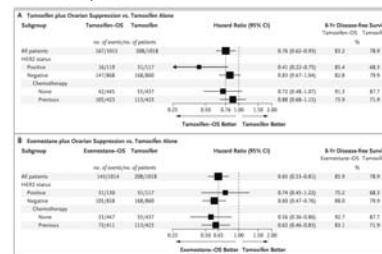
Uvod

- Optimalna adjuvantna hormonska terapija mladih, predmenopavzalnih bolnic s HER2+ rakom dojk ni poznana.
- Rezultati raziskav SOFT in TEXT ter raziskave ShortHER kažejo na morebitno korist ZDJ. Vendar te raziskave niso vključevale/upoštevale:
 - (neo)adjuvantne kemoterapije v kombinaciji z antiHER2 zdravljenjem,
 - Prilagajanja zdravljenja v odvisnosti od odgovora na neoadjuvantno sistemsko zdravljenje.
- Ključne raziskave adjuvantnega zdravljenja HER2+ raka dojk niso posebej obravnavale izidov zdravljenja mladih, predmenopavzalnih bolnic. Dejavniki tveganja za ponovitev bolezni pri teh bolnicah so slabo poznani.

ZDJ – zavora delovanja jajčnikov

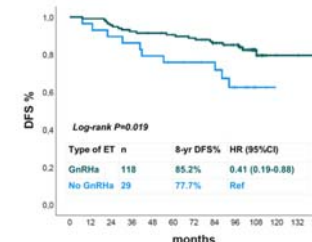
Raziskave ZDJ pri HR+HER2+ raku dojk

Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer.



Francis PA et al. SOFT and TEXT Investigators and the International Breast Cancer Study Group. NEJM 2018.

Type of adjuvant endocrine therapy and disease-free survival in patients with early HR-positive/HER2-positive BC: ShortHER trial.



Deci MV et al. ShortHER trial. NPJ Breast Cancer 2023.

ZDJ – zavora delovanja jajčnikov

Cilji

- Zapolniti vrzel v poznavanju napovednih dejavnikov izhoda zgodnjega HR+/HER2+ raka dojk pri mladih, predmenopavzalnih bolnicah.
- Oceniti vpliv različnih režimov dopolnilne hormonske terapije te skupine bolnic v vsakodnevni klinični praksi.

5

Vključitveni kriteriji

- Vključitveni kriteriji
 - Starost ob postavitvi diagnoze <45 let.
 - Diagnoza ER in/ali PR+, HER2+ raka dojke, stadija I-III (po merilih ASCO-CAP 2018).
 - Diagnoza postavljena v letih 2013-2023.
 - Zdravljene z (neo)adjuvantno antiHER2 terapijo.
- Izključitveni kriteriji
 - Bolnice, ki niso bile operirane

6

Namen (1)

- Oceniti DFS (opredeljeno kot čas od diagnoze do ponovitve bolezni, novega primarnega raka ali smrti) bolnic s HR+/HER2+ zgodnjim rakom dojk, starih <45 let.
 - Predvidena je ločena analiza glede na vrsto hormonske terapije: TAM vs ZDJ+TAM/ZA
 - Stratifikacija glede na stadij bolezni, režim zdravljenja: (neo)adjuvantno, shema zdravljenja, odgovor na neoadjuvantno zdravljenje, druge značilnosti tumorja
- Oceniti 5-letno dDFS (opredeljeno kot čas od diagnoze do oddaljene ponovitve bolezni ali smrti) bolnic s HR+/HER2+ zgodnjim rakom dojk, starih <45 let.
 - Predvidena je ločena analiza glede na vrsto hormonske terapije: TAM vs ZDJ+TAM/ZA
 - Stratifikacija glede na stadij bolezni, režim zdravljenja: (neo)adjuvantno, shema zdravljenja, odgovor na neoadjuvantno zdravljenje, druge značilnosti tumorja

DFS – preživetje brez bolezni, dDFS – preživetje brez oddaljene ponovitve, ZDJ – zavora delovanja jajčnikov, ZA – zaviralec aromataze, TAM - tamoksifen

7

Namen (2)

- Oceniti 5-letno OS bolnic s HR+/HER2+ zgodnjim rakom dojk, starih <45 let.
 - Predvidena je ločena analiza glede na vrsto hormonske terapije: TAM vs ZDJ+TAM/ZA
 - Stratifikacija glede na stadij bolezni, režim zdravljenja: (neo)adjuvantno, shema zdravljenja, odgovor na neoadjuvantno zdravljenje, druge značilnosti tumorja
- Oceniti pogostot 5-letne lokalne ponovitve bolezni pri bolnicah s HR+/HER2+ zgodnjim rakom dojk, starih <45 let.
 - Predvidena je ločena analiza glede na vrsto hormonske terapije: TAM vs ZDJ+TAM/ZA
 - Stratifikacija glede na stadij bolezni, režim zdravljenja: (neo)adjuvantno, shema zdravljenja, odgovor na neoadjuvantno zdravljenje, druge značilnosti tumorja

OS – celokupno preživetje, ZDJ – zavora delovanja jajčnikov, ZA – zaviralec aromataze, TAM - tamoksifen

8

Časovnica

- Prva analiza: konec novembra 2024
- Priprava izsledkov za predstavitev na ASCO 2025

Zahvala

- doc.dr.Barbara Gazić, dr. med.
- Primož Drev, dr. vet. med.
- Katja Dejanović, dr. med.

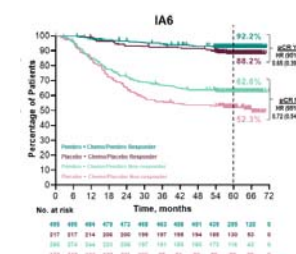
Uporaba avtolognih imunohibridomov pri zdravljenju bolnic s trojno negativnim rakom dojk stadijev II in III (IMMUNOBREAST)

Simona Borštnar
Oddelek za internistično onkologijo
Onkološki inštitut Ljubljana

Ljubljana, 21.11.2024

Izhodišča raziskave

- Bolniki s trojno negativnim rakom dojk stadijev II in III, pri katerih s neoadjuvantno kemoimunoterapijo ni bil dosežen patološki popolni odgovor, imajo skoraj 40% verjetnost ponovitve bolezni v 5 letih po diagnozi, tudi če prejmejo postneoadjuvantno terapijo s pembrolizumabom.
- Personalizirana imunoterapija z avtolognimi imunohibridomi je možnost zdravljenja v tej, za ponovitev bolezni visokorizični skupini bolnikov.
- Varnost in učinkovitost avtolognih imunohibridomov je že dokazana pri raku prostate.



Schmidt P. N Engl J Med. 2024; Hawlina S. Biol Direct. 2022

Cilji raziskave

FAZA I:

Primarni cilj: ocena začetne varnosti in prenašanja enkratne in večkratne uporabe aHyC-TNBC.

FAZA II

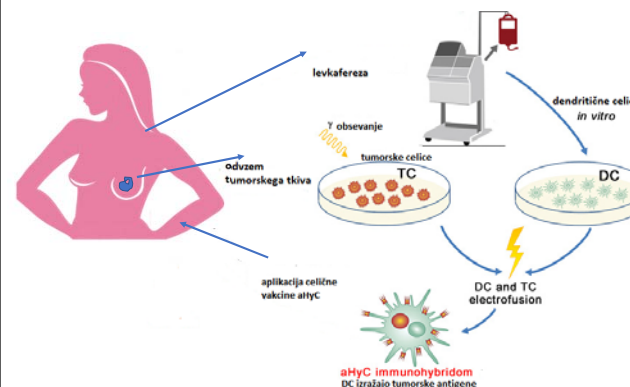
Primarni cilji:

- Funkcijsko vrednotenje specifične protitumorske citotoksične aktivnosti efektorskih citotoksičnih CD8+ limfocitov T (CLT) in vitro, pred (izhodišče) in po eksperimentalnem zdravljenju z aHyC-TNBC.
- Kvantitativno vrednotenje populacij in subpopulacij imunskih celic, in sicer: naravnih celic ubijalk (celice NK), CD8+ in CD4+ limfocitov T, limfocitov B in celic NKT v vzorcih periferne krvi bolnikov, odvzetih pred (izhodišče), med in po uporabi cepiv aHyC-TNBC.

Sekundarni cilji:

- Določitev varnosti in izvedljivosti imunske terapije s cepivom aHyC-TNBC po standardnem zdravljenju TNBC, stadijev II ali III.
- Klinični izidi: določitev preživetja brez bolezni (DFS; angl. disease-free survival) in celokupnega preživetja (OS; angl. overall survival).

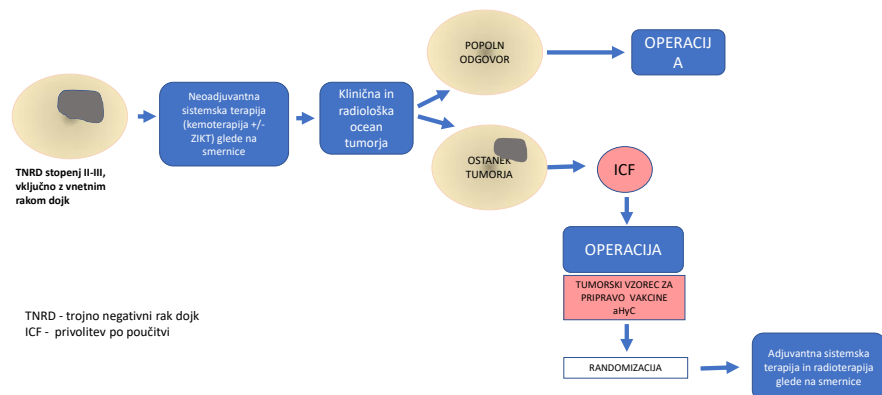
Priprava cepiva za TNRD



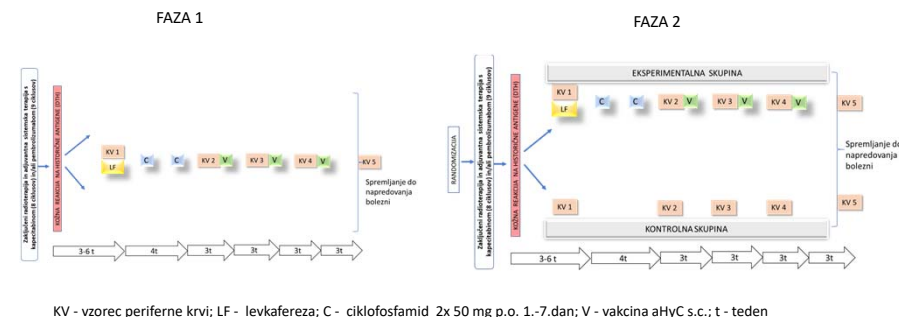
- Cepivo avtolognih imunohibridomskih celic (aHyC) se ustvari z elektrofuzijo avtolognih dendritičnih celic, pridobljenih iz monocitov (moDC) in avtolognih tumorskih celic (TC)
- Celotne obsewane TC, pridobljene iz tumorja, se elektrofuzirajo z moDC, kar ustvari hibridomsko cepivo.

Prirejeno po : Chowdhury HH, s sodelavci

Immunobreast: zasnova raziskave, 1 del



Immunobreast: zasnova raziskave, 2. del



Potek raziskave

- Raziskava še ni dobila privolitve slovenske agencije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP)
- Trenutno potekajo še dodatne raziskave „in vitro“ ter na tumorskih vzorcih
- Predvidena ponovna vloga na JAZMP in KME v začetku leta 2025.

EXPLORE: Raziskava trastuzumab derukstekana v dejanski klinični praksi pri bolnikih z neoperabilnim ali metastatskim rakom dojk z nizkim izražanjem HER2 v Bolgariji in Sloveniji

Tanja Ovčariček, Onkološki Inštitut Ljubljana
Jesenski simpozij Združenja za senologijo
21. november 2024

V predstavitvi je prikazana zasnovе raziskave EXPLORE, njenih ciljev, meril za vključitev in koncept zbiranja podatkov. Študijo sponzorira podjetje AstraZeneca, odobrila pa sta jo Slovenska komisija za medicinsko etiko in JAZMP. Začetek vključevanja bolnikov je predviden v novembr 2024. Zaenkrat ni bilo objavljenih še nobenih informacij o študiji, zato so vse informacije predstavljene tu, na voljo zgolj za namene znanstvene izmenjave in nimajo promocijskega namena.

AstraZeneca je marca 2019 s podjetjem Daiichi Sankyo sklenila globalno pogodbo o sodelovanju pri razvoju in trženju trastuzumab derukstekana (T-DXd; DS-8201).

Raziskava EXPLORE



Raziskava trastuzumab derukstekana v dejanski klinični praksi pri bolnikih z neoperabilnim ali metastatskim rakom dojk z nizkim izražanjem HER2 v Bolgariji in Sloveniji (EXPLORE)
(raziskava iz realnega sveta)

Sodelujoči centri in predvideno število vključenih bolnikov



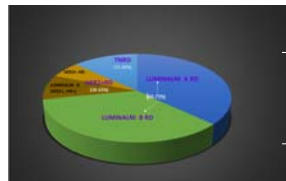
- 2 državi
- 135 bolnikov
- 100 iz Bolgarije (javni in zasebni centri)
- 35 iz Slovenije (OI LJ, UKC MB)



OI LJ – Onkološki inštitut Ljubljana, UKC MB – Univerzitetni klinični center Maribor

Podtipi RD in RD z nizkim izražanjem HER2-napoveduje možnost odgovora na zdravljenje s T-DXd

PODTIP RD	ZNAČILNOSTI
Luminal A	ER in PR močno +, HER-2 -, Ki-67 nižji
Luminal B	ER ali PR +, HER-2 -, Ki67 višji
HER-2 pozitiven	HER-2 +, ER/PR + ali -
TNRD	ER-, PR-, HER-2 -



Podtipi RD

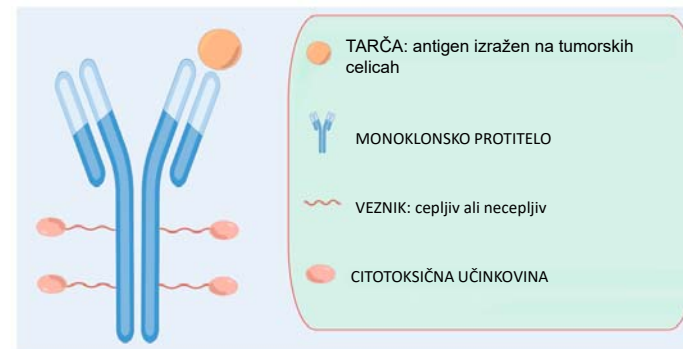
RD – rak dojke; ER – receptor za estrogen; FISH – fluorescenčna in situ hibridizacija; HER2 – receptor 2 za humani epidermalni rastni faktor; IHC – imunohistokemija; Ki67 – označevalec proliferacije; PR – receptor za progesteron; T-DXd – trastuzumab derukstekan
Venetis K. Front. Mol. Biosci., 15-Marec 2022

Nova entiteta-RD z nizkim izražanjem HER2

HER2 status	Characteristics
HER2-negative	IHC 0
HER2-low	IHC 1+ or IHC 2+ (with a negative FISH)
HER2-positive	IHC 2+ (with a positive FISH) or IHC 3+

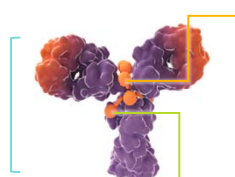


Konjugati protitelo citostatik: struktura



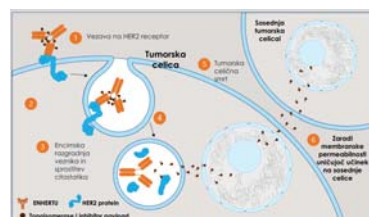
Yang T et al. Int. J. Mol. Sci. 2023, <https://doi.org/10.3390/ijms241511903>

Trastuzumab derukstekan (T-DXd)



Monoklono protitelo proti HER-2, trastuzumab

- Aktivacija encimov, ki cepijo veznik šele ob stiku s tumorsko celico-specifičnost!
- Stabilen v krvnem obtoku-se ne cepi dokler ne doseže tumorske celice
- Citostatik je metabolit irinotekana, ki je 10 x bolj potenten
- Visoka membranska prepustnost: uničujoč učinek na sosednje celice



HER2 – receptor 2 za humani epidermalni rastni faktor; SN38 – metabolit irinotekana; T-DXd- trastuzumab derukstekan

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila ENHERTU, 16.10.2024. 2. Ogilani Y, et al. Cancer Sci. 2016;107(7):1039–1046; 3. Modi S, et al. N Engl J Med. 2020;382(7):610-621.

DESTINY-Breast04: raziskava faze 3, T-DXd vs zdravljenje s KT za metastatski RD z nizkim izražanjem HER2

Multicentrična, randomizirana, odprta klinična raziskava:

Neoperabilni/razsejani RD z nizkim izražanjem HER2, predhodno zdravljenje s kemoterapijo v razsejani obliki (1-2 liniji) in pri HR+ vsaj 1 leto HT; ali ponovitev bolezni med ali znotraj 6 mesecev po adjuvantni KT, vključeni tudi bolniki s stabilnimi in zdravljenimi zasevki v CZS (N = 557)

T-DXd 5,4 mg/kg Q3W
(n = 373)

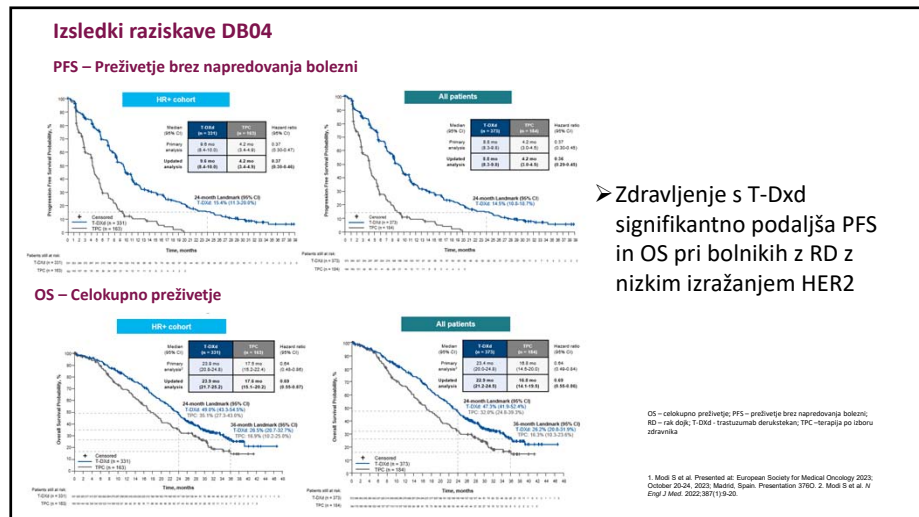
KT*
(n = 184)

*po izboru zdravnika: kapecitabin, eribulin, gemcitabine, paclitaxel, ali nab-paclitaxel.

Primarni cilj: PFS po oceni BICR pri HR+ bolnikih

Glavni sekundarni cilji: PFS (vsi bolniki), OS (HR+), ORR, trajanje odziva, učinkovitost pri bolnikih s HR- RD

BICR - slep neodvisni centralni pregled; CZS – centralni živčni sistem; HER2 – receptor 2 za humani epidermalni rastni faktor; HR – hormonski receptor; HT – hormonska terapija; ORR – potrjeni celokupni odziv; OS – celokupno preživetje; PFS – preživetje brez napredovanja bolezni; T-DXd - trastuzumab derukstekan
Modi S et al. N Engl J Med. 2022;387(1):9-20.



9

Vključitveni kriteriji

1. Odrasli bolniki (starost ≥ 18 let) s citološko ali histološko potrjenim neoperabilnim/razsejanim RD
2. RD z nizkim izražanjem HER2 po progresu na vsaj 1 linijo zdravljenja s kemoterapijo ali ponovitev bolezni med ali znotraj 6 mesecev po zaključku dopolnilne KT
3. Jasno dokumentirana odločitev glede zdravljenja s T-DXd pred vključitvijo in neodvisno od vključitve v raziskavo EXPLORE
4. Podpisan ICF

Izključitveni kriteriji

1. Nosečnost/dojenje
2. Diagnoza drugega malignoma 2 leti pred vključitvijo
3. Sodelovanje bolnika v drugi slepi randomizirani taziskavi
4. Bolniki z nizkim izražanjem HER2, ki so predhodno imeli dokumentiran status HER2+ pri istem tumorju

HER2 – receptor 2 za humani epidermalni rastni faktor; ICF – obrazec o privolnosti po uporabi; KT – kemoterapija; RD – rak doj

11

Namen in cilji raziskave EXPLORE: pridobiti podatke o bolnikih z neoperabilnim/razsejanim RD z nizkim izražanjem HER2 zdravljenih s T-DXd v klinični praksi (raziskava iz realnega sveta)

Primarni cilj

Čas do naslednjega zdravljenja v dejanski klinični praksi (**rwTTNT1 (angl. Time to next treatment)**)

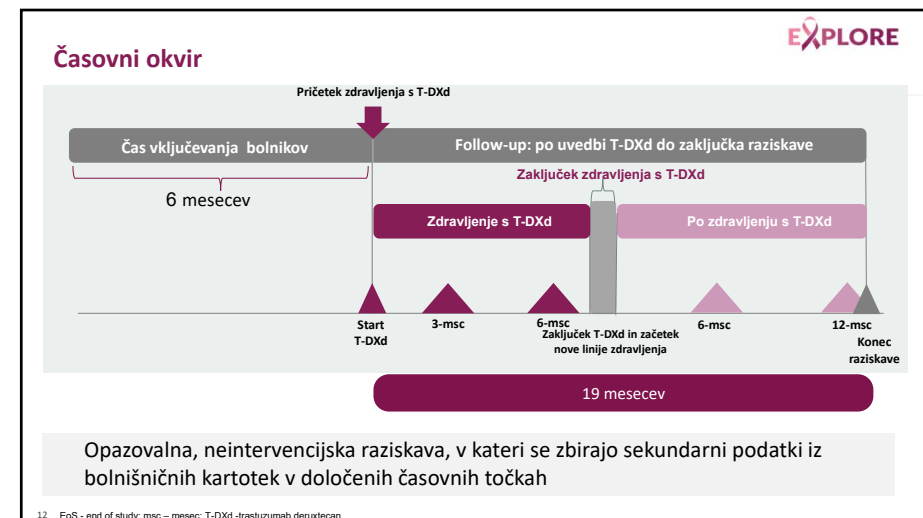
Sekundarni cilji

1. Opisati vzorce zdravljenja pred uvedbo T-DXd
2. Opisati demografske in klinične značilnosti bolnikov ob izhodišču
3. Ocena rwTTNT1 glede na število predhodnih redov zdravljenja v razsejani bolezni in glede na status HR
4. Ocena časa do trajne prekinutve zdravljenja v realnem svetu (rwTTD1)

Eksploratorni cilji: rwPFS1, AE, biopsije, razlog prekinutve...

AE – neželeni učinki; FISH – fluorescenčna in situ hibridizacija; HER2 – receptor 2 za humani epidermalni rastni faktor; HR – hormonski receptor; IHC – imunohistokemija; RD – rak doj; T-DXd – trastuzumab deruxatecan.

10



12

**Hvala za
pozornost**






ARTificial Intelligence for EARLY detection of non-communicable disease risk in people with breast cancer

ARTILLERY

Zgodnje odkrivanje tveganja nenalezljivih bolezni pri bolnikih z rakom dojke na podlagi umetne inteligence

ARTILLERY

Tanja Španić, PhD, DVM
Europa Donna Slovenia

This project has received funding from the European Union's Horizon Europe research and innovation programme under the grant agreement No 101080983





Artillery Projekt

Razvijanje

validacija

prospektivna evalvacija

Zanesljiv sistem UI

zgodnje odkrivanje tveganja za kronične bolezni

osebe z rakom dojk

rutinski CT pregledi



ARTILLERY

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

Grant Agreement 101080983



1

2



Delovni paketi

Netherlands

- Department of Radiation Oncology, University Medical Centre Utrecht, Cancer Centre, Utrecht University, Utrecht
- Department of Cardiology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht University, Utrecht
- Division of Imaging and Oncology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht University, Utrecht
- Department of Bioethics and Health Humanities, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht
- Department of Cardiology, Amsterdam University Medical Center
- Department of Radiology and Nuclear Medicine, Amsterdam University Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam
- Department of Biomedical Engineering and Physics, Amsterdam University Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam
- Informatics Institute, University of Amsterdam, Amsterdam
- Amsterdam Cardiovascular Sciences, Amsterdam
- Quintix BV, Quintix Industry

Denmark

- Department of Oncology, Rigshospitalet, Copenhagen
- Department of Computer Science, University of Copenhagen, Copenhagen

Germany

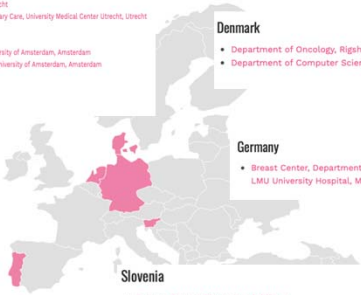
- Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics and CCC Munich LMU, LMU University Hospital, Munich

Portugal

- Champalimaud Foundation, Lisbon

Slovenia

- Europa Donna Slovenia, Ljubljana
- Faculty of Electrical Engineering, University of Ljubljana
- INTELTEH intelligent technologies d.o.o.



ARTILLERY

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

Grant Agreement 101080983





Delovni paketi

- DP1: Koordinacija in upravljanje
- DP2: Razvoj in validacija UI sistema
- DP3: Usposabljanje in validacija sistemov umetne inteligence pri bolnikih z rakom dojke v realnem podatkovnem repozitoriju (RWD)
- DP4: Klinična implementacija in evalvacija sistemov umetne inteligence
- DP5: Etični in pravni vidiki implementacije sistemov UI
- DP6: Razširjanje, izkoriščanje in komuniciranje



ARTILLERY

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

Grant Agreement 101080983



3

4

Namen

1. Baza podatkov – rutinske CT-slikovne preiskave
2. Razvoj vprašalnikov
3. Model za napovedovanje tveganja z uporabo umetne inteligence za:
 - a. Srčno-žilne dogodke
 - b. Osteoporozo
 - c. Kronično obstruktivno pljučno bolezen (KOPB)
 - d. Debelost
4. Zgodnje ukrepanje, preprečevanje, zgodnje zdravljenje
5. Klinično testiranje – 4 države iz konzorcija, dodatno 2 ali 3 države



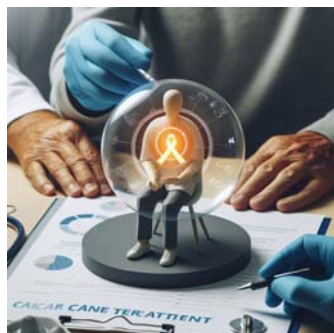
Cilji

- Več zdravih “preživelih” po diagnozi rak dojk
- Hitrejše ukrepanje pri kroničnih nenalezljivih stanjih
- Manj bolniških odsotnosti z dela
- Manjše breme za zdravstveni sistem



Izzivi

- **Sprejemanje s strani pacientov:** Ali bodo pacienti želeli poznati tveganja kroničnih bolezni in kako jim rezultate predstaviti brez povzročanja stresa?
- **Pravne in etične izzivi:** Zagotavljanje skladnosti z zakonodajo (GDPR) in preprečevanje diskriminacije pri UI.
- **Zanesljivost in učinkovitost:** Preverjanje natančnosti modelov UI ter njihova prilagoditev različnim populacijam.
- **Klinična implementacija:** Pripravljenost zdravstvenih delavcev na uporabo sistema in integracija v obstoječe prakse.
- **Komunikacija in financiranje:** Učinkovita komunikacija rezultatov z javnostjo ter zagotavljanje trajnega financiranja in vzdrževanja sistema.



Sodelovanje bolnic z zgodnjim, hormonsko odvisnim, HER-2 negativnim rakom dojk pri dopolnilnem zdravljenju z zaviralci aromataze z ali brez abemacicliba

ONKO-ADHER

dr. Erika Matos, dr. med.

dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.

Jesensko srečanje Senološke sekcije, 21.11.2024

Medication adherence in patients with early-stage endocrine dependent HER2 negative breast cancer undergoing adjuvant treatment with aromatase inhibitors with or without abemaciclib

Opis raziskave

- Prospektivna, opazovalna, kohortna, ne-intervencijska raziskava
- Akademsko
- Sodelujoči ustanovi:
 - Onkološki inštitut Ljubljana (dr. Matos, dr. Grašič Kuhar)
 - Fakulteta za farmacijo (UL), Katedra za socialno farmacijo (dr. Kodrič, dr. Kos)
- NCT06650423 (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06650423>)

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06650423>

1

2

Uvod (1)

- Bolnice s hormonsko odvisnim, HER-2 negativnim (HR+/HER-2-) rakom dojk (RD) predstavljajo največjo skupino bolnic z RD. Zadnja pomembna terapevtska novost za te bolnice so bili zaviralci CDK4/6 (iCDK4/6).
- Hormonska terapija v kombinaciji z iCDK4/6 je za te bolnice danes standardno, najučinkovitejše in priporočeno zdravljenje v prvi in tudi kasnejših linijah zdravljenja razsejane bolezni.
- Po dokazani učinkovitosti iCDK4/6 za zdravljenje razsejane bolezni, je bila dobrobit dodatka iCDK4/6 za bolnice z visokim tveganjem za ponovitev bolezni dokazana tudi v adjuvantnem zdravljenju:
 - zmanjšanje tveganja za ponovitev invazivne bolezni:
 - MonarchE¹: abemaciclib 2 leti
 - Natelee²: ribociclib 3 leta
- Adjuvantna hormonska terapija z ZA v kombinaciji z abemaciclibom je že del vsakodnevne klinični praksi za bolnice z zgodnjim HR+/HER2- RD z visokim tveganjem za ponovitev bolezni.

¹Johnston SRD et al. Lancet Oncol 2023, ²Slamon D et al. NEJM 2024

ZA – zaviralec aromataze

Uvod (2)

- Zdravljenje je povezano z neželenimi učinki, ki lahko ogrozijo zaupanje v zdravljenje in negativno vplivajo na sodelovanje pri zdravljenju (adherenca).
- Sodelovanje bolnic pri zdravljenju s hormonsko terapijo je bilo že obsežno preučevano, precej manj pa je podatkov o sodelovanju pri kombiniranim zdravljenjem (hormonska terapija in iCDK4/6).
- Poznavanje dejavnikov, ki vplivajo na zaupanje in sodelovanje pri zdravljenju je ključnega pomena za vpeljavo učinkovitih strategij za izboljšanje sodelovanja in doseganje optimalnih učinkov zdravljenja.

3

4

Namen

- Oceniti želimo sodelovanje bolnic z zgodnjim HR+/HER2- RD pri zdravljenju z ZA z ali brez abemacicliba.
- Ovrednotiti želimo vpliv odnosa bolnic do zdravil, kako zdravljenje vpliva na kakovosti življenja in kognitivno funkcioniranje bolnic.
- Oceniti želimo, kako in kateri neželeni učinki in morebitni drugi dejavniki vplivajo na sodelovanje pri zdravljenju.

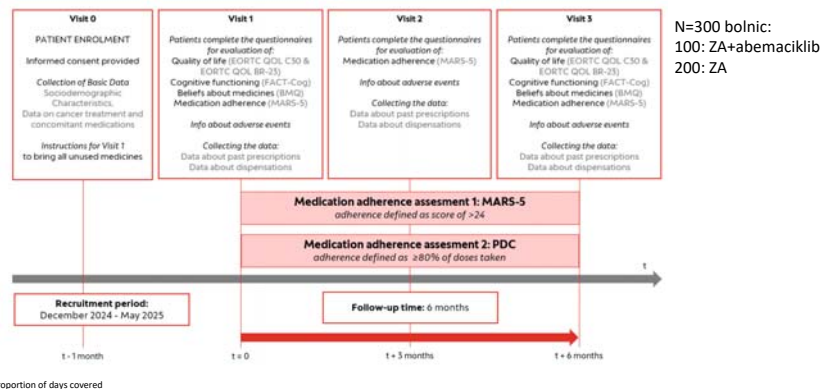
ZA – zaviralec aromataze

Vključitveni/izključitveni kriteriji

- Vključitveni kriteriji:
 - Ženske, stare ≥ 18 let
 - Diagnoza HR+/HER-2- RD, stadij I-III
 - Adjuvantno zdravljenje z ZA +/- abemaciclibomim do 18 mesecev
 - Zdravljenje poteka na OIL, bolnica ima urejeno obvezno zdravstveno zavarovanje, razume slovenski jezik in se strinja s sodelovanjem v raziskavi
- Izključitveni kriteriji:
 - Adjuvantno zdravljenje s tamoksifenom
 - Razsejan RD
 - Predhodno zdravljenje z ZA +/- iCDK4/6.

ZA – zaviralec aromataze

Načrt raziskave



Cilji

- Primarni cilj:
 - Ocena sodelovanja pri zdravljenju
 - Vprašalnik MARS-5
 - Štetje zdravil
- Sekundarni cilji:
 - Ocena zaupanja v zdravljenje
 - Vprašalnik o zaupanju v zdravljenje (Beliefs about Medicines Questionnaire - BMQ)
 - Ocena kognitivnega funkcioniranja
 - Vprašalnik FACT-Cog
 - Ocena kakovosti življenja
 - Vprašalnika EORTC QLQ30 in BR23
 - Pojavnost in stopnja neželenih učinkov zdravljenja
 - Nižanje odmerka, začasna, trajna prekinitve zdravljenja

Časovnica

- Obdobje vključevanja bolnic: december 2024 – maj 2025
- Obdobje sledenja: do december 2025
- Analiza podatkov in objava rezultatov: december 2025 – julij 2026

Izboljšanje kakovosti življenja s podpornim zdravljenjem simptomov, povezanih s hormonsko terapijo, pri ženskah z zgodnjim rakom dojk - pragmatično randomizirano kontrolirano preskušanje

EORTC 2237-BCG-QLG

dr. Erika Matos, dr. med.

Jesensko srečanje Senološke sekcije, 21.11.2024

Improvement of Quality of Life through supportive treatments for Endocrine Therapy – related symptoms in women with early Breast Cancer: A pragmatic randomized Controlled Trial

Uvod (1)

- Adjuvantna HT (tamoksifen ali zaviralci aromataze +/- ZDJ) predstavlja standardno zdravljenje bolnic z zgodnjim HR+ rakom dojk.
- Pomemben neželeni učinek, ki se pojavlja med zdravljenjem so mišično-skeletni simptomi (MSS): artralgijske, okorelost sklepov, bolečine v kosteh in mialgije. Pogosto trajajo ves čas zdravljenja in izrazito negativno vplivajo na kakovost življenja.
- Priporočila za ublažitev MSS, povezanih s HT: priporočajo se nefarmakološki ukrepi (nadzor telesne teže, psihološke intervencije, telesna vadba, akupunktura). Učinkovitost? Razpoložljivi viri, dostopnost.....

Abe O et al. Lancet 2005; Bradley R et al. Lancet 2015; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v6.2024; Niravath P. Ann oncol 2013; Franco MA et al. Lancet Oncol 2021

Uvod (2)

- Farmakološki ukrepi: slabo proučeni, večinoma pri majhnem številu bolnikov. Nejasni zaključki.
- Manjše raziskave potrjujejo učinkovitost **duloksetina** in **furosemida** za blaženje MSS ob HT. Njuna učinkovitost ni bila preverjena v randomiziranem kliničnem preskušanju.

Alhanafy AM et al. APICP 2018; Henry NL et al. JCO 2018

Zasnova raziskave

- Mednarodno, multicentrično, randomizirano, odprto preskušanje z minimalno intervencijo
 - Sponzor: EORTC, delovna skupina za kakovost življenja
- Raziskava predvideva primerjavo 3 skupin bolnikov z znanimi bolečinami v mišicah in/ali kosteh ob HT (stopnje ≥ 2) (tamoksifen +/-ZDJ, ZA +/-ZDJ):
 - Skupina z intervencijo – 1: duloksetin
 - Skupina z intervencijo – 2: furosemid
 - Kontrolna skupina: standardna oskrba
- Opis skupin, randomizacija 1:1:1
 - Kontrolna skupina: standardna oskrba + nasveti o zdravih navadah (predstavljeni v knjižici).
 - Skupina z intervencijo – 1: standardna oskrba + duloksetin 30 mg/dan (1. teden), nato 60 mg/dan, skupno 6 mesecev + nasveti o zdravih navadah (predstavljeni v knjižici).
 - Skupina z intervencijo – 2: standardna oskrba + furosemid 40 mg/dan (ob zajtrku) 6 mesecev + nasveti o zdravih navadah (predstavljeni v knjižici).
- Cilj je vključitev 399 bolnikov, v vsako skupino 133.
- Ocene HRQoL (vprašalnik EORTC QLQ-C30 in QLQ-BR42): 3. in 6. mesec.
- Spremljanje ev. prekinitev zdravljenja in NU.

Cilji

- Primarni cilj:
 - Ugotoviti, ali imajo bolniki na HT, v kateri od intervencijskih skupin (duloksetin ali furosemid), po 3-eh mesecih boljši nadzor nad bolečinami v mišicah in kosteh (manj artralgi, mialgij, bolečin v kosteh)
- Sekundarni cilji:
 - Oceniti delež prekinitev HT v kateri od intervencijskih skupin v primerjavi s kontrolno skupino (standardna oskrba).
 - Ugotoviti, v kateri od intervencijskih skupin:
 - Po 6-mesecih boljši nadzor nad bolečinami v mišicah in kosteh (manj artralgi, mialgij, bolečin v kosteh)
 - Boljšo kakovost življenja in so bolj čustveno stabilni (čustveno funkcioniranje)
 - Lažje prenašajo HT
 - Ocena pojavnosti in stopnje neželenih učinkov (CTCAE v5.0) v vseh treh skupinah.

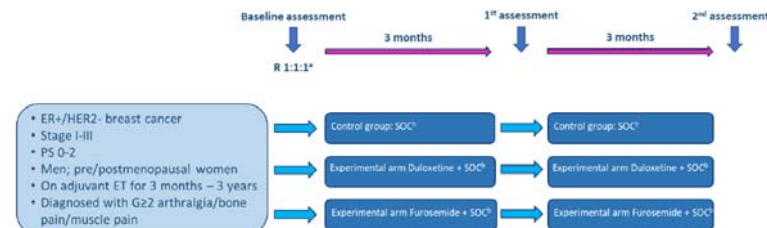
Vključitveni kriteriji

- Ženske in moški (Starost ≥ 18 let) s HR+/HER2- zgodnjim RD
- Trenutno na adjuvantnem zdravljenju s HT (min 3 mesece, max 3 leta), dovoljeno je sočasno zdravljenje z iCDK4/6 ali iPARP
- Anamneza mialgije/artralgi ob zdravljenju s HT, po oceni lečečega zdravnika vsaj stopnje 2 (CTCAE v5.0).
- Predhodna kemoterapija je dovoljena, če je bila zaključena vsaj 3 mesece pred vključitvijo.
- PS ECOG 0–2
- Zadovoljivo delovanje visceralnih organov:
 - oGF ≥ 30 ml/min/1,73 m²,
 - serumski kalij $\geq 3,0$ mmol/l, serumski natrij ≥ 130 mmol/l, bilirubin $< 1,5$ -krat ULN
- Bolnik se strinja s sodelovanjem v raziskavi.
- Bolnice v rodni dobi/bolniki z reprodukcijskim potencialom se morajo strinjati, da bodo do prekinitev zdravljenja uporabljali vsaj en sprejemljiv, učinkovit način kontracepcije.
- Bolnice v rodni dobi morajo imeti 7 dni pred prvim odmerkom študijskega zdravila negativen serumski test nosečnosti.

Izključitveni kriteriji

- Anamneza depresije in/ali tesnobe ($G \geq 2$ po CTCAE v5.0).
- Anamneza dogodkov, povezanih s samomorom.
- Trenutno jemanje diuretikov, antidepressivov in ireverzibilnih zaviralcev monoaminooksidaze (MAOI).
- Neurejen krvni tlak (sistolični tlak ≥ 150 mmHg, diastolični tlak ≥ 100 mmHg).
- Simptomatska hipotenzija, hipovolemija ali dehidracija.
- Addisonova bolezen.
- Porfirija.
- Resne spremljajoče bolezni.
- Znale težave s prenašanjem peroralnih zdravil ali bolezni, ki bi lahko poslabšale absorpcijo peroralnih zdravil.
- Nerazumevanje oz. nezmožnost izpolnjevanja vprašalnikov ter upoštevanje urnika spremljanja.
- Sodelovanje v drugi intervencijski raziskavi s sistemskimi zdravili.

Shema raziskave



^astratifikacija: ustanova, vrsta HT (TAM $\pm$ ZD); ZA $\pm$ ZD)

^bnasveti o zdravih navadah (predstavljeni v knjižici)

Časovnica

- Trajanje raziskave: 39 mesecev od prvega randomiziranega bolnika
 - 30 mesecev: vključevanje bolnikov
 - 6 mesecev: zdravljenje
 - 3 mesece: čiščenje podatkov, končno zaklepanje zbirke podatkov za analizo

EU projekt telerehabilitacije za rak dojk (FTH) in solidne rake (eCAN)

Izr. prof. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

1

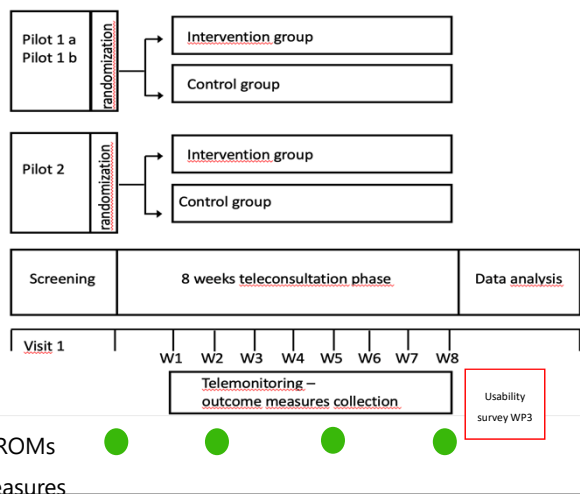
Joint Action on **strengthening eHealth** including **telemedicine** and **telemonitoring** for health care systems for cancer prevention and care

NAMEN

Implementacija **telemedicine** in **spremljanja na daljavo** pri različnih rakih (rak dojk...)

- ❑ Evaluacija vpliva **2-mesečne telekonzultacije** in **telemonitoringa** na **PROMse** in **PREMse** pri **pri rehabilitaciji raka (fizioterapija po OP)** in **psihološki podpori** on prvem razsoju bolezni
- ❑ Študija je potekala v 10 državah EU
- ❑ 3 pilotni projekti
- ❑ Multicentrična, prospektivna, randomizirana, odprta

2



3

Pilotna študija 1a

Rak dojk po operaciji

- ❑ Mastektomija in aksilarna limfadenektomija (brez rekonstrukcije dojke)
- ❑ Starost 45-65 let
- ❑ Znao uporabljati pametni telefon (Android, IOS (Iphone))
- ❑ Imajo internetni priključek
- ❑ Podpis ozaveščenega sodelovanja



Randomizacija
1:1

Skupno trajanje sodelovanja v študiji: **9 tednov**

INTERVENCIJSKA SKUPINA

- Na telefonu imajo mobilno aplikacijo eCAN
- nosijo pametno uro Garmin (beleži spanje, gibanje, srčni utrip)
- **Fizioterapevtska rehabilitacija na daljavo** preko varne video platforme EduMeet (1x tedensko 30 minut **8 tednov**)
- **BOLNICE** v eCAN app izpolnijo vprašalnike:
 - QoL (0., 1.-8. teden) **C30 in VAS**
- o zadovoljstvu s telemedicino in mobilno aplikacijo (TUQ, MAUQ)
 - stroškov med obravnavo
- **FIZIOTERAPEVTKE** izpolnijo dokument o telerehabilitaciji na platformi eCAN

KONTROLNA SKUPINA

Običajna fizioterapevtska obravnava V ŽIVO
Izpolnijo vprašalnike o QoL 0. in 8. teden C30 in VAS ter o stroških med obravnavo 9. teden

4

Pilotna študija 2

Solidni rak ob prvem razsoju

- ☐ Rak dojke, pljuč, prostate, debelega črevesa in danke, dojke, želodca, urogenitalnega sistema)
- ☐ Prvi red zdravljenja
- ☐ Starost 18 in 75 let
- ☐ PHQ≤10
- ☐ ECOG<2



Randomizacija
1:1

- ☐ Znao uporabljati pametni telefon (Android, IOS (Iphone))
- ☐ Imajo internetni priključek
- ☐ Podpis ozaveščenega sodelovanja

Skupno trajanje sodelovanja v študiji: 9 tednov

INTERVENCIJSKA SKUPINA

- Na telefonu imajo mobilno aplikacijo eCAN
- nosijo pametno uro Garmin (beleži spanje, gibanje, srčni utrip)
- Psihoonkološka obravnava na daljavo preko varne video platforme EduMeet (1x tedensko 30 minut 8 tednov)
- BOLNIKI v eCAN app izpolnijo vprašalnike:
- QoL (0.,1.-8. teden) C30 in termometer stiske (DT)
- 9. teden: o zadovoljstvu s telemedicino in mobilno aplikaciji (TUQ, MAUQ)
 - 9. teden: o stroških med obravnavo
- PSIHOONKOLOGIJA izpolni dokument o telepsihološki obravnavi na platformi eCAN

KONTROLNA SKUPINA

Običajna psihoonkološka obravnava V ŽIVO, če tako presodi lečeči internist onkolog
Izpolnijo vprašalnike o QoL 0. in 8. teden C30 in DT ter 9. teden o stroških med obravnavo

5

3 orodja PROM

EORTC C30
vprašalnik

Table 1. Scoring the QoL Q-C30 version 3.0

Scale	Number of items	Item range*	Version 3.0 Item numbers	Function scales
Global health status / QoL (Global health status QoL, revised)	QoL2	2	6	29, 30
Functional scales				
Physical functioning (revised)	PF12	4	3	1 to 5
Role functioning (revised)	RF2	2	3	6, 7
Emotional functioning	EF	4	3	21 to 24
Cognitive functioning	CF	2	3	20, 25
Social functioning	SF	2	3	26, 27
Symptom scales / Items				
Fatigue	FA	3	3	10, 12, 18
Nausea and vomiting	NV	2	3	14, 15
Pain	PA	2	3	9, 19
Dryness	DT	1	3	8
Itchiness	IT	1	3	11
Appetite loss	AP	1	3	13
Constipation	CO	1	3	16
Diarrhoea	DI	1	3	17
Peripheral neuropathy	PT	1	3	28

* Item range is the difference between the possible maximum and the minimum response to individual items, which ranges from 1 to 5 (e.g. rating range 1-5).
* Item range scales are those that have been changed since version 1.0, and these short scales are indicated in the manual by a suffix, "T" = the example, PF2.

VAS skala bolečine (0-10)

Name: _____ Date: _____

Place a mark on the line below to indicate your current level of pain*.

0 10

No pain Pain as bad as it could possibly be

Please ensure you print this document to scale so that the VAS line is 10cm long.

TERMOMETER
STISKE
(skala 0-10)

Extreme distress

10

9

8

7

6

5

4

3

2

1

0

No distress

6

3 orodja PREM

Vprašalnik MAUQ

Vprašalnik o uporabnosti mobilne aplikacije za zdravje (ocena 1-7, 18 vprašanj)

Vprašalnik TUQ

Vprašalnik o uporabnosti telezdravja (ocena 1-7, 21 vprašanj)

Vprašalnik o stroških

- Stroški za bolnika in spremljevalca
 - stroški za pot, parkiranje, prehrana)
- koliko ur je porabil za rehabilitacijo/psihološko obravnavo
 - če je imel spremljevalca, čemu se je moral odreči spremljevalec v tem času)

Izvedli smo tudi validacijo vprašalnikov MAUQ in TUQ za slovenski jezik

7



Intervencijska skupina: intervencija je telerehabilitacija (fizioterapevt) ali telekonzultacija (psiholog)

teden	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
eCRF										
C30										
VAS bolečina										
Stroški										
Izkušnje										
telerehabilit										

Vsi vprašalniki eCAN
na mobilni aplikaciji

Kontrolna skupina – običajna oskrba brez telemedicine

teden	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
eCRF										
C30										
VAS bolečina										
Stroški										
Izkušnje										
telerehabilit	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

Papirni vprašalniki
Vneseni na eCAN web platformo

PROMs

PREMs

8

Standardizirana fizioterapevtska obravnava v intervencijski skupini

Knjižica za bolnice
za fizioterapijo po
operaciji raka dojk



9

Sodelovanje OIL

- Sodelovali smo v 3 pilotih (1a, 1b, 2)
- **Skupaj smo vključili 28 bolnikov**, 14 je bilo randomizirano v **intervenijsko** and 14 patients in **kontrolno skupino**.
 - 9 bolnikov in Pilot 1a,
 - 1 bolnik in Pilot 1b (ORL rak)
 - 18 bolnikov v Pilot 2.
- Študijska ekipa: **4 fizioterapevke**, **2 psihoonkologinji**, **2 raziskovalni sestri**, **1 informatičarka**, **8 onkologov** (2 kirurginji, 1 radioterapevt, 5 internistov onkologov).
- Analiza izidov bo v pomoč pri opredelitvi **učinkovitosti programov telekonzultacij in telemonitoringa** pri **izboljšanju kakovosti življenja in obvladovanju bolečine/stiske** pri bolnikih z rakom ter raziskati dodatne koristi, povezane s telesnim zdravjem.

10







Interdisciplinarni pristop k obravnavi kardiotoksičnosti, povzročene z antitumorskim zdravljenjem pri starejših bolnicah z rakom dojke

doc. dr. Domen Ribnikar, dr. med.


<https://www.cardiocare-project.eu/>


1



Cardiocare – osnovni opis

Je prospektivna opazovalna raziskava.

Velikost vzorca: celokupno 700 bolnic, 50 bolnic bo vključenih s strani OIL (v neoadjuvantnem in metastatskem zdravljenju)

Vključujoči centri: Ciper, Grčija, Italija, Slovenija in Švedska



2



Opis raziskave

To je multicentrična prospektivna opazovalna raziskava za izpopolnjevanje in potrditev algoritmov za stratifikacijo tveganja, namenjenih prepoznavanju starejših bolnic z rakom dojke z večjim tveganjem za razvoj kardiotoksičnosti (z uporabo dejavnikov tveganja ter bioznačevalcev v krvi in blatu), ter za oceno, ali lahko integrirani vedenjski in psihološki ukrepi, namenjeni bolnicam, ublažijo, preprečijo ali odložijo pojav kardiotoksičnosti.

Projekt je zasnovan z dvema ciljema:

- 1 - izpopolniti in potrditi modele stratifikacije tveganja, razvitih v retrospektivni študiji Cardiocare, ki uporabljajo večdimenzionalne epidemiološke in klinične podatke za izračun tveganja bolnic za razvoj kardiotoksičnosti zaradi zdravljenja, ter jih razširiti z dodatnimi kazalniki (npr. psihološkimi, vedenjskimi in genetskimi), ki bodo verjetno izboljšali učinkovitost napovedovanja tveganja;
- 2 - oceniti sprejemanje bolnic, compliance in morebitno učinkovitost vedenjskih/psiholoških ukrepov, namenjenih psihološki podpori in izboljšanju kakovosti življenja bolnic ob pojavu kardiotoksičnosti.



3



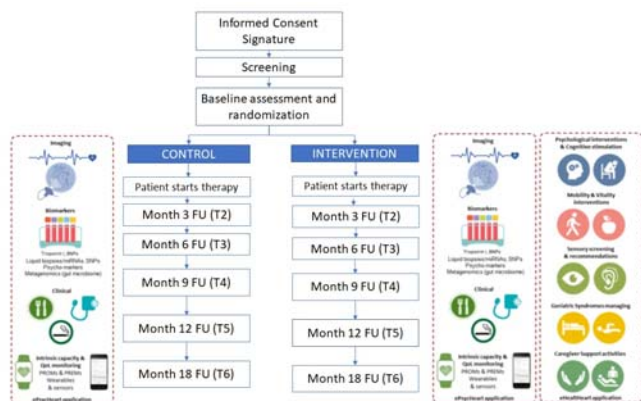
Primarni cilj raziskave

Glavni cilj raziskave je oceniti začetek kardiotoksičnosti, pri čemer je **subklinična kardiotoksičnost** opredeljena kot ohranjen iztisni delež levega prekata (angl. Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF) (tj. $LVEF \geq 50\%$) z $> 15\%$ odstotnim zmanjšanjem GLS glede na izhodiščno vrednost in/ali novim dvigom ravni srčnega troponina I ali natriuretičnih peptidov v plazmi; **klinična kardiotoksičnost** pa je opredeljena kot zmanjšanje LVEF za $\geq 10\%$ glede na izhodiščno vrednost do vrednosti pod 50% , do katerega pride kadarkoli med sledenjem v raziskavi.



4

Randomizacija



Vključitveni kriteriji:

- Ženske, stare ≥ 60 let, z diagnozo zgodnjega/lokoregionalnega raka dojk, ki bodo deležne neoadjuvantnega in/ali adjuvantnega zdravljenja z režimi, ki vključujejo antracikline in/ali taksane.
- Ženske ≥ 60 let z diagnozo HER2 -pozitivnega zgodnjega/lokoregionalnega raka dojk, ki bodo deležne neoadjuvantnega in/ali adjuvantnega zdravljenja z anti-HER-2- terapijo (trastuzumab ali trastuzumab in pertuzumab).
- Ženske, stare ≥ 60 let, z diagnozo zgodnjega/lokoregionalnega raka dojk, ki bodo deležne neoadjuvantnega in/ali adjuvantnega zdravljenja z endokrinim zdravljenjem +/- zaviralci CDK 4/6.
- Ženske ≥ 60 let s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojk, ki bodo v prvi liniji zdravljene z anti-HER2 terapijo (trastuzumab ali trastuzumab in pertuzumab v kombinaciji s taksani).
- Ženske, stare ≥ 60 let, ki bodo v prvi liniji zdravljenja metastatske bolezni prejele katero koli vrsto zdravljenja (kemoterapija, imunoterapija, biološka zdravila).

in vse naslednje kriterije:

- Pripravljenost in sposobnost upoštevati načrtovane obiske, laboratorijske teste in druge postopke preskušanja.
- Sposobnost razumevanja posredovane informacije in podajanje pisno informirano privolitev.
- Pričakovana življenjska doba vsaj 12 mesecev.

Izključitveni kriteriji:

Starost < 60 let

Diagnosticirane hude psihiatrične ali nevrološke motnje, ki bi lahko zmanjšale zmožnost dajanja informiranega soglasja.

Molekularno genetske značilnosti bolnic z rakom dojke in zarodno patogeno različico *PALB2*

Izr. prof. dr. sc., Belgija, Mateja Krajc, dr. med.
Vita Andreja Mesarič, dr. med.

Ljubljana, 21. november 2024

PALB2



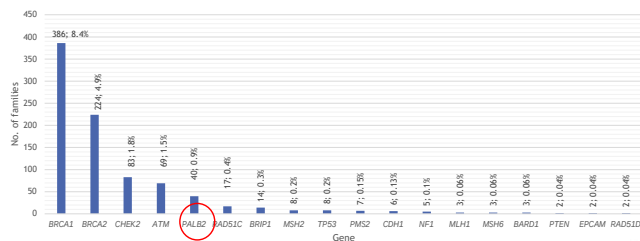
- ▶ "partner and localizer of BRCA2"
- ▶ ključen pri procesu homologne rekombinacije
- ▶ 1% *BRCA1/2* negativnih bolnikov z rakom dojke
- ▶ Yang et al.:
rak dojke pri ženskah (RR 7,18) in moških (RR 7,34),
jajčnikov (RR 2,91),
trebušne slinavke (RR 2,37)

1

2

Retrospektivna raziskava na OIL

- ▶ 1/1/2015 – 1/1/2022
- ▶ 5099 oseb iz 4610 družin testiranih s HBOC panelom



- ▶ 40 nosilcev *PALB2* PV
- ▶ kaskadno testiranje: 20 nosilcev *PALB2* PV

Rezultati

- ▶ 13 PV/LPV
- ▶ 1 prvič opisana c.912 del p.(Val305*)
- ▶ 4 ponavljajoče se; najpogostejši (skupaj 50 %)
c.1451T>A p.(Leu484*) in c.509_510del p.(Arg170Ilefs*14)
- ▶ 42/60 rak
 - ▶ (dojke 36,
 - ▶ jajčnik 5,
 - ▶ ampula Vateri 1,
 - ▶ trebušna slinavka 2,
 - ▶ melanom 3, NET 1)

3

4

Rak dojk

- ▶ 35 žensk, 1 moški
- ▶ mediana starost ob diagnozi **46,5 let** (v Sloveniji 64 let)
- ▶ delež TNBC v naši kohorti **38,9%**;
 - ▶ 75% med nosilkami PV c.172_175delTTGT in c.1451T>A
delež med bolnicami v Sloveniji 12,4% (Gazić et al.)
- ▶ CBC 6/36 (16,7%), dva dodatna primera novega primarnega tumorja iste dojke

Izboljšanje presejanja za raka dojk z analizo kvantitativnih slikovnih biomarkerjev kot množičnih podatkov

raziskovalni projekt N1-0197

- Epidemiološka raziskava, ki vključuje retrospektivno epidemiološki aspekt ter prospektivni del
- Flamsko-slovenski raziskovalni projekt (The Research Foundation – Flanders, FWO in Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije (ARRS))

1

• Cilj raziskave:

- dopolniti napoved ogroženosti s podatki iz mamografske slike. Pri tem gre za nadgradnjo gostotnega razreda BIRADS z longitudinalnimi podatki iz zaporednih slikanj, kar imenujemo razširjeno BIRADS klasifikacijo.

• Hipotezi:

- znaten del ogroženosti z rakom dojk je razviden iz mamografske slike
- napoved ogroženosti, vključujoč podatke iz mamografske slike, lahko služi za potencialno razvrščanje žensk glede ogroženosti v razrede tveganja

2

- S pomočjo radiomske analize in metod globokega učenja iz mamografskih slik bodo ekstrahirane kvantitativne slikovne značilke.
- Vsem ekstrahiranim značilkam bo glede na primerjavo leve ter desne dojke in pogledov CC ter MLO ocenjena ponovljivost in korelacija z ogroženostjo.
- Na podlagi longitudinalnih sprememb značilk iz enega do drugega slikanja bodo nato sestavljeni kvantitativni slikovni biomarkerji, ki bodo navzkrižno validirani znotraj prospektivne klinične študije, ki bo potekala na pacientkah iz Flandrije in Slovenije.
- Izbrana bo skupina 100 udeleženk, ki imajo oceno življenjske ogroženosti z rakom dojk s pomočjo programa IBIS v razponu 15-30 %.
- Cilj je ustvariti model s statistično značilno močjo za napovedovanje ogroženosti raka dojk.

3

2021

Projekt vključuje 7 delovnih paketov:

WP1: integracijo flamske in slovenske podatkovne baze po vzoru inovativne NIX infrastrukture

WP2: retrospektivno študijo ponovljivosti biomarkerjev na slikah v integrirani podatkovni bazi

WP3: retrospektivno študijo različnost/odziv biomarkerjev na različne stopnje ogroženosti, povezane z radiološko gostoto s pomočjo virtualnih kliničnih študij

WP4: retrospektivno študijo uvedbe dinamičnih QIB optimalnih glede na razmerje med odzivom in ponovljivostjo

WP5: prospektivno študijo zlitja dinamičnih QIB z metodologijo ocene ogroženosti na populaciji žensk z znano ogroženostjo

WP6: študijo uvedbe dinamičnih QIB v presejalne programe

WP7: javno diseminacijo in predstavitev rezultatov na konferencah, v člankih in med kliničnim osebjem

Na projektu bodo na FMF sodelovali:

- prof. dr. Robert Jeraj (15737) – vodenje projekta, koordinacija sodelovanja z OI, koordinacija sodelovanja z UK Leuven, mentorstvo, promocija, priprava poročil. Dr. Jeraj bo predvsem raziskoval na WP2-5 in WP7.
- doc. dr. Andrej Studen (21552) – postavitve in skrbništvo raziskovalne infrastrukture (baze podatkov), pomoč pri koordinaciji s sodelujočimi organizacijami, raziskovalno delo, so-mentorstvo. Dr. Studen bo predvsem raziskoval na WP1-4.
- Doktorski študent oz. podoktorski študent, ki ga bomo zaposlili na projektu predvidoma z jesenjo 2021. Doktorski študent bo raziskoval na WP2-5.

Na OIL bodo sodelovali naslednji člani projektne skupine:

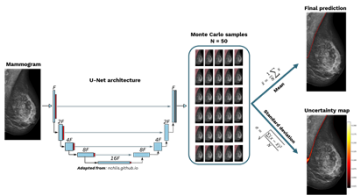
- doc. dr. Mateja Krajc (27594) – vodja sodelujoče raziskovalne skupine, koordinacija sodelovanja z vodjem projekta, promocija, priprava poročil (WP 1,5,6,7)
- mag. Maksimilijan Kadivec (08801) in mag. Kristijana Hertl (21745) - vrednotenje mamografskih slik (WP 3,6,7)
- prof. dr. Vesna Zadnik (23050) in dr. Katja Jarm (36525) - priprava in vrednotenje presejalnih podatkov in podatkov iz registrov raka (WP 1,3,6,7)
- prof. dr. Janez Zgajnar (12767), doc. dr. Andraž Perhavec (26530) in Ana Blatnik (32428) - zbiranje in priprava podatkov zmerno in visoko ogroženih (WP 3,5,7)
- dr. Srdjan Novaković (08007) - zbiranje in upravljanje z genetskimi podatki (WP 3,5,7)
- Vanja Polajnar (20818) - skrbela bo za informacijsko okolje na OIL, skrbnica OIL podatkov (WP 1,7)

4

Rezultati iz projekta – 1. korak

Odstranitev pektoralne mišice iz mamogramov in ocenjevanje negotovosti segmentacije

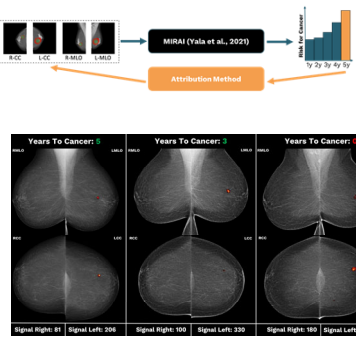
- *Leveraging Predictive Uncertainty of a Convolutional Neural Network to Flag Unacceptable Segmentations*
 - AAPM 2022, Washington
- *Flagging of unacceptable segmentations: Monte Carlo dropout vs. Deep-Ensembles*
 - APS March Meeting 2023, Las Vegas
- *Uncertainty estimation for deep learning-based pectoral muscle segmentation via Monte Carlo dropout*
 - Physics in Medicine & Biology (2023)



Rezultati iz projekta – 2. korak

Interpretabilnost Deep-Learning modela za napovedovanje ogroženosti

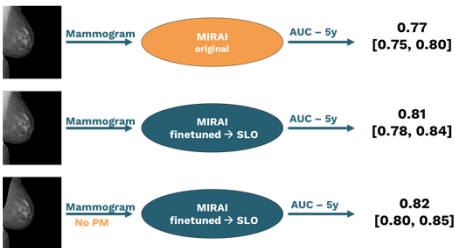
- Katera stran dojke prinese več h končni napovedi, kako se trend spreminja skozi čas?
- *Longitudinal Interpretability of Deep-Learning based Breast Cancer Risk Prediction Model*
 - APS 2024, Minneapolis
- *Longitudinal interpretability of deep learning-based breast cancer risk prediction model: comparison of different attribution methods*
 - IWBI 2024, Chicago
 - In review: Physics in Medicine & Biology (2024)



Rezultati iz projekta – 3. korak

Izboljšano napovedovanje ogroženosti z Deep-Learning modelom na slovenski populaciji (zgolj Hologic)

- *Impact of Pectoral Muscle Removal on Deep-Learning-based Breast Cancer Risk Prediction*
 - In review: Physics in Medicine & Biology (2024)



Vpliv upoštevanja individualne ogroženosti na shemo vabljenja v državni presejalni program za raka dojk

Katja Jarm

mentorica: Vesna Zadnik

somentorica: Mateja Krajc

NAMEN RAZISKAVE:

V presečni populacijski raziskavi oceniti prevalenco ogroženosti z RD pri ženskah, ki vstopajo v program DORA, in preverjati, kako bi uvedba populacijskega presejanja za raka dojk na podlagi ocene individualne ogroženosti z RD spremenila presejalno shemo in število opravljenih presejalnih mamografij.

METODE

- 50 let v letu 2021 (brez predhodne diagnoze raka dojk), vabilo programa DORA
- Vprašalnik
- Mamografija: BI-RADS klasifikacija za gostoto
- Kalkulator S-IBIS

SKUPINA NEVARNOSTNIH DEJAVNIKOV	PRIMERI
DEJAVNIKI, KI VPLIVAJU NA RAVEN ENDOGENIH HORMONOV	datum menarhe, datum zadnje menstruacije, starost ob prvem porodu
VNOS EKSOGENIH HORMONOV	nadomestno hormonsko zdravljenje v menopavzi
ANTROPOMETRIČNE LASTNOSTI	telesna višina, telesna masa
BIOPSIA TILNA DOJK	opravljena ali ne, rezultat (pristotnost atipične hiperplazije)
DOLŽNOSTNA ANAMNEZA RAKA DOJK ALI/IN JAJČNIKOV	sorodniki prvega (starši, sorojenci, hčerke) in drugega (babici, tete, strici, polsestre) kolena
RAK JAJČNIKA PRI PREISKOVANKAH	da / ne



GLAVNE UGOTOVITVE

- Delež s populacijsko ogroženostjo pri 50. je **62,8 %**
- Delež z zmerno povečano in veliko ogroženostjo pri 40. je **10 %**
- Za tretjino manj presejalnih mamografij v primeru personaliziranega protokola presejanja za tretjino
- Delež žensk z zmerno povečano in veliko ogroženostjo z RD pri 50. je manj kot 5 %
- Zelo dobra **odzivnost** žensk (11.898 žensk povabljenih, 6.785 izpolnjenih vprašalnikov (57-% odziv)
- **Izvedljivost** ocenjevanja individualne ogroženosti ob vstopu v presejalni program

Študija BELLA – prva ponovitev zgodnjega raka dojk: analiza povezave značilnosti bolnikov in napovednih dejavnikov

dr. Sonja Tomšič, prof. dr. Vesna Zadnik
Sektor epidemiologija in register raka



1

Izhodišča

- Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah
- Glede na pato-histološke-molekularne značilnosti se raki dojk med seboj bistveno razlikujejo – specifične vplivajo na terapijo in prognozo
- V Sloveniji smo v sklopu Registra raka vzpostavili klinični register raka dojk, ki od leta 2023 vključuje razširjen nabor podatkov za vse osebe zbolele z rakom dojk v Sloveniji
- Gre za prvo usmerjeno raziskavo na podatkih kliničnega registra raka dojk

2

Osnovne informacije o raziskavi

- Tip raziskave: Kohortna raziskava na rutinskih podatkih
- Glavna raziskovalka na OI: prof. dr. Vesna Zadnik
- Sponzor raziskave: Roche
- Čas trajanja raziskave: 2024 - 2027

3

Cilji raziskave

- Raziskati kombinacijo bolnikovih značilnosti, klinično-patoloških dejavnikov in značilnosti tumorja pri napovedi prve ponovitve bolezni pri HER2+ in HR+/HER2- bolnicah z rakom dojk v Sloveniji
- Izhodiščna kohorta: zbolele 2023
- Čas spremljanja bolnic: 18 mesecev po diagnozi
- **Trenutno stanje raziskave:** zbiranje podatkov

4

PREMIKAMO MEJE ZDRAVLJENJA

**Z UČINKOVITOSTJO,
KI PRESEGA PRIČAKOVANJA**

- Terapija izbora v smernicah za 2L HER2+ raka dojk¹⁻⁵
- Prvo in edino zdravljenje proti HER2, ki je učinkovito tudi pri bolnikih z nizkim izražanjem HER2^{*,1,3-6}

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

ENHERTU 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

SESTAVA: Ena viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 100 mg trastuzumab derukstekana. Po rekonstituciji ena viala s 5 ml raztopine vsebuje 20 mg/ml trastuzumab derukstekana. Trastuzumab derukstekan je konjugat protitelesa in zdravila, ki vsebuje humanizirano monoklonsko protitelo IgG1 proti HER2 z istim zaporedjem aminokislin, kot ga ima trastuzumab. Proizvajajo ga sesalske celice (ovarij kitajskega hrčka) in je prek razcepljivega veznika na tetrapeptidni bazi kovalentno vezan na DXd, ki je derivat eksatekana in zaviralet topoiomeraze I. Na vsako molekulo protitelesa je vezanih približno 8 molekul derukstekana. *Pomožne snovi:* L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, sahara, polisorbitat 80. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** **Rak dojke:** HER2-pozitiven rak dojke: Zdravilo Enhertu kot monoterapija je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim HER2-pozitivnim rakom dojke, ki so pred tem že prešli eno ali več shem zdravljenja na podlagi anti-HER2. **Rak dojke z nizkim statusom HER2:** Zdravilo Enhertu kot monoterapija je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim rakom dojke z nizkim statusom HER2, ki so pred tem že prešli kemoterapijo v prisotnosti metastaz ali pa se je pri njih bolezen ponovila med adjuvantno kemoterapijo ali znotraj 6 mesecev po njenem zaključku. **Nedrobnocelični rak pljuč** (NSCLC - non-small cell lung cancer): Zdravilo Enhertu kot monoterapija je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim NSCLC, ki imajo tumorje z aktivirajočo mutacijo HER2 (ERBB2) in potrebujejo sistemsko terapijo po kemoterapiji na podlagi platine z imunoterapijo ali brez nje. **Rak želodca:** Zdravilo Enhertu v obliki monoterapije je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim HER2-pozitivnim adenokarcinomom želodca ali gastroezofagealnega prehoda, ki so pred tem že prešli shemo na podlagi trastuzumaba. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravilo Enhertu mora predpisati zdravnik in njegovo dajanje nadzorovati zdravstveni delavec, ki sta izkušena v uporabi zdravil proti raku. Za preprečitev napak, povezanih z zdravili, je pomembno, da preverite nalepke na vialah in se prepričate, da je zdravilo, ki se pripravlja in daje, res zdravilo Enhertu (trastuzumab derukstekan), in ne trastuzumab ali trastuzumab emtanzin. Zdravilo Enhertu se ne sme zamenjati s trastuzumabom ali trastuzumab emtanzinom. Bolniki, ki se zdravijo s trastuzumab derukstekanom zaradi HER2-pozitivnega raka dojke, raka želodca ali gastroezofagealnega prehoda, morajo imeti dokumentiran HER2-pozitiven status tumorja, ki je opredeljen kot ocena 3 + na podlagi imunohistokemije (IHC) ali razmerje $\geq 2,0$ na podlagi *in situ* hibridizacije (ISH) ali fluorescenčne *in situ* hibridizacije (FISH), ocenjeno z *in vitro* diagnostičnim (IVD) medicinskim pripomočkom z oznako CE. Bolniki, ki se zdravijo s trastuzumab derukstekanom zaradi raka dojke z nizkim statusom HER2, morajo imeti dokumentiran nizek status HER2 tumorja, ki je opredeljen kot ocena IHC 1+ ali IHC 2+/ISH-, ocenjeno z IVD z oznako CE. Bolniki, ki se zdravijo s trastuzumab derukstekanom zaradi napredovalnega NSCLC, morajo imeti aktivirajočo mutacijo HER2 (ERBB2), odkrito z *in vitro* diagnostičnim (IVD) medicinskim pripomočkom, označenim s CE. Če IVD z oznako CE ni na voljo, je treba status HER2 in status mutacije HER2 oceniti z drugim potrjenim testom. **Odmerjanje:** **Rak dojke in NSCLC:** Priporočeni odmerek zdravila Enhertu je 5,4 mg/kg, ki se daje z intravensko infuzijo enkrat vsake 3 tedne (21-dnevni cikel) do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. **Rak želodca:** Priporočeni odmerek zdravila Enhertu je 6,4 mg/kg, ki se daje z intravensko infuzijo enkrat vsake 3 tedne (21-dnevni cikel) do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Začetni odmerek je treba dati z 90-minutno intravensko infuzijo. Če bolnik prejšnjo infuzijo dobro prenaša, se lahko naslednji odmerki zdravila Enhertu dajejo kot 30-minutne infuzije. Hitrost infundiranja zdravila Enhertu je treba zmanjšati ali infundiranje prekiniti, če se pri bolniku razvijejo simptomi, povezani z infuzijo. V primeru hudih reakcij na infuzijo je treba zdravilo Enhertu trajno ukiniti. **Premedikacija:** Zdravilo Enhertu je emetogeno, kar vključuje zapoznelo navzeo in/ali bruhanje. Pred vsakim odmerkom zdravila Enhertu je treba bolnike premedicirati s kombiniranim režimom dveh ali treh zdravil (npr. doksametazon z antagonistom receptorjev 5-HT3 in/ali antagonistom receptorjev NK1 ter drugimi zdravili, kot je indicirano) za preprečevanje navzee in bruhanja zaradi kemoterapije. **Prilagajanje odmerka:** Obvladovanje neželenih učinkov lahko zajemačasno prekinitev uporabe, zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravljenja z zdravilom Enhertu, skladno s smernicami, podanimi v povzetku glavnih značilnosti zdravila (preglednici 1 in 2). Po zmanjšanju odmerka zdravila Enhertu se odmerek ne sme več ponovno povečati. **Načrt zmanjševanja odmerka:** Priporočeni začetni odmerek je 5,4 mg/kg pri raku dojke in NSCLC oz. 6,4 mg/kg pri raku želodca; prvo zmanjšanje odmerka (4,4 mg/kg oz. 5,4 mg/kg), drugo zmanjšanje odmerka (3,2 mg/kg oz. 4,4 mg/kg), pri potrebi po nadaljnjem zmanjšanju odmerka ukinitve zdravljenje. *Prosimo, glejte celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila Enhertu za prilagajanje odmerka zaradi neželenih učinkov: intersticijska pljučna bolezen (IPB)/pneumonitis* (asimptomatska IPB/asimptomatski pneumonitis (stopnja 1), simptomatska IPB/simptomatski pneumonitis (stopnja 2 ali višja)), *nevropenija* (stopnja 3 (manj kot $1,0 \cdot 10^9/l$), stopnja 4 (manj kot $0,5 \cdot 10^9/l$)), *febrilna nevropenija* (absolutno število nevtrofilcev manj kot $1,0 \cdot 10^9/l$ in telesna temperatura, višja od 38,3 °C, ali telesna temperatura 38 °C ali višja, ki vztraja več kot eno uro), *zmanjšani iztisni delež levega prekleta* (LVEF) (LVEF več kot 45 % in absolutno zmanjšanje glede na izhodiščno vrednost za 10 % do 20 %; LVEF 40 % do 45 %; LVEF manj kot 40 % ali absolutno zmanjšanje glede na izhodiščno vrednost za več kot 20 %; simptomatično kongestivno srčno popuščanje). **Zakasnjen ali izpuščen odmerek:** Če se načrtovani odmerek zakasni ali izpusti, ga je treba dati takoj, ko je mogoče, brez čakanja na naslednji načrtovani cikel. Časovni načrt dajanja je treba prilagoditi, da se ohrani 3-tedenski razmik med odmerki. Infuzijo je treba dati s hitrostjo in odmerkom, ki ga je bolnik prenašal pri zadnji infuziji. **Posebne populacije:** **Starejši:** Pri bolnikih, starih 65 let ali starejših, prilagajanje odmerka zdravila Enhertu ni potrebno. Podatki pri bolnikih, starih ≥ 75 let, so omejeni. **Okvara ledvic:** Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago (očistek kreatinina [ClCr] ≥ 60 in < 90 ml/min) ali zmerno (ClCr ≥ 30 in < 60 ml/min) okvaro ledvic ni potrebno. Morebitne potrebe po prilagajanju odmerka pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno ledvično odpovedjo ni mogoče opredeliti, ker je bila huda okvara ledvic v kliničnih študijah izključitveni kriterij. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic so opazili višjo pogostnost IPB stopnje 1 in 2/pneumonitisa, ki sta vodila do zvečanja števila prekinitev zdravljenja. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic v izhodišču, ki so prejeli zdravilo Enhertu 6,4 mg/kg, so ugotovili večjo pogostnost resnih neželenih učinkov kot pri tistih z normalnim delovanjem ledvic. Bolnike z zmerno ali hudo okvaro ledvic je treba natančno spremljati glede neželenih učinkov, vključno z IPB/pneumonitisom. **Okvara jeter:** Pri bolnikih, ki imajo celokupni bilirubin $\leq 1,5$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN), ne glede na vrednost aspartat transaminaze (AST), odmerka ni treba prilagajati. Morebitne potrebe po prilagajanju odmerka pri bolnikih, ki imajo celokupni bilirubin $> 1,5$ -kratnik ZMN, ne glede na vrednost AST, ni mogoče opredeliti zaradi omejenih podatkov. Zato je treba te bolnike natančno spremljati. **Način uporabe:** Zdravilo Enhertu je za intravensko uporabo. Zdravstveni delavec ga mora rekonstituirati in razredčiti. Treba ga je dati z intravenskim infundiranjem. Zdravilo Enhertu se ne sme dati kot hitro intravensko injekcijo ali bolus. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** **Intersticijska pljučna bolezen/pneumonitis:** Pri zdravilu Enhertu so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni (IPB) in/ali pneumonitisa. Nekateri primeri so bili smrtni. Bolnikom je treba naročiti, naj takoj poročajo o kašlju, dispneji, zvišani telesni temperaturi in/ali katerih koli novih dihalnih simptomih ali poslabšanju obstoječih. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov IPB/pneumonitisa. Dokaze za IPB/pneumonitis je treba takoj proučiti. Bolnike s sumom na IPB/pneumonitis je treba oceniti z radiografskimi posnetki, najbolje z računalniško tomografijo (CT). Treba je razmisliti o posvetu s pulmologom. **Nevropenija:** V kliničnih študijah z zdravilom Enhertu so poročali o primerih nevropenije, vključno s primeri febrilne nevropenije s smrtnim izidom. Pred uvedbo zdravila Enhertu in pred vsakim odmerkom ter vsakič, ko je klinično indicirano, je treba preveriti celotno krvno sliko. Morda bo trebačasno prekiniti dajanje zdravila Enhertu ali zmanjšati odmerek, odvisno od tega, kako huda je nevropenija. **Zmanjšanje iztisnega deleža levega prekleta:** Pri zdravljenjih anti-HER2 so poročali o zmanjšanem iztisnem deležu levega prekleta (LVEF). Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Enhertu in v rednih intervalih med njim (v skladu s kliničnimi indikacijami) je treba izvesti standardne preiskave delovanja srca (ehokardiografija ali slikanje MUGA) za oceno LVEF. Zmanjšanje LVEF je treba obvladovati s prekinitvami zdravljenja. Zdravljenje z zdravilom Enhertu je treba trajno ukiniti, če se potrdi LVEF manj kot 40 % ali absolutno zmanjšanje glede na izhodiščno vrednost za več kot 20 %. Zdravilo Enhertu je treba trajno ukiniti pri bolnikih s simptomatskim kongestivnim srčnim popuščanjem. **Embrio-fetalna toksičnost:** Zdravilo Enhertu lahko ima škodljiv vpliv na plod, če se da nosečnici. Pri ženskah v rodni dobi je treba pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Enhertu preveriti status nosečnosti. Bolnice je treba seznaniti z možnimi tveganji za plod, preden zanosijo. Ženske, ki zanosijo, se morajo takoj obrniti na zdravnika. Če ženska zanosi med zdravljenjem z zdravilom Enhertu ali v obdobju 7 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Enhertu, se priporoča natančno spremljanje. **Dojenje:** Ni znano, ali se trastuzumab derukstekan izloča v materino mleko. Humani IgG se izloča v materino mleko in potencial za absorpcijo in resne neželene učinke na dojenčka ni znan. Zato ženske ne smejo dojiti med zdravljenjem z zdravilom Enhertu in še 7 mesecev po zadnjem odmerku. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z zdravilom Enhertu, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. **Plodnost:** Namenskih študij plodnosti s trastuzumab derukstekanom niso izvedli. Ni znano, ali se trastuzumab derukstekan ali njegovi presnovki prisotni v semenski tekočini. Pred začetkom zdravljenja je treba moškim bolnikom svetovati, da se posvetujejo o možnosti shranjevanja semen. Moški bolniki v celotnem obdobju zdravljenja in še najmanj 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Enhertu ne smejo zamrzniti ali darovati semen. **NEŽELENI UČINKI:** **Zdravilo Enhertu 5,4 mg/kg:** Zdrženo varnostno populacijo so ocenili pri bolnikih, ki so v kliničnih študijah dobili vsaj en odmerek 5,4 mg/kg zdravila Enhertu (N = 1449) zaradi različnih vrst tumorjev. Mediani čas trajanja zdravljenja v tej združeni populaciji je bil 9,8 meseca (razpon: 0,7-45,1 meseca). **Zelo pogosti:** okužba zgornjih dihal, anemija, nevropenija, trombocitopenija, levkopenija, limfopenija, hipokaliemija, zmanjšan apetit, glavobol, omotica, intersticijska pljučna bolezen, dispneja, kašelj, epistaksa, navzea, bruhanje, zaprtje, driska, bolečina v trebuhu, stomatitis, dispneja, zvišane transaminaze, alopecija, mišično-skeletna bolečina, utrujenost, piroksija, zmanjšani iztisni delež, zmanjšanje telesne mase. **Pogosti:** pljučnica, dehidracija, disgezija, suhe oči, zamegljen vid, abdominalna distenzija, gastritis, flatulenca, izpuščaji, pruritus, hiperpigmentacija kože, periferne edem, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišan bilirubin v krvi, zvišan kreatinin v krvi, reakcije, povezane z infuzijo. **Zdravilo Enhertu 6,4 mg/kg:** Zdrženo varnostno populacijo so ocenili za bolnike, ki so v kliničnih študijah dobili vsaj en odmerek 6,4 mg/kg zdravila Enhertu (N = 669) zaradi različnih vrst tumorjev. Mediani čas trajanja zdravljenja v tej združeni populaciji je bil 5,7 meseca (razpon: 0,7-41,0 meseca). **Zelo pogosti:** pljučnica, okužba zgornjih dihal, anemija, nevropenija, trombocitopenija, levkopenija, limfopenija, hipokaliemija, zmanjšan apetit, glavobol, disgezija, intersticijska pljučna bolezen, dispneja, kašelj, navzea, bruhanje, driska, zaprtje, bolečina v trebuhu, stomatitis, zvišane transaminaze, alopecija, mišično-skeletna bolečina, utrujenost, piroksija, periferne edem, zmanjšani iztisni delež, zmanjšanje telesne mase. **Pogosti:** febrilna nevropenija, dehidracija, omotica, suhe oči, zamegljen vid, epistaksa, dispneja, abdominalna distenzija, gastritis, flatulenca, izpuščaji, pruritus, hiperpigmentacija kože, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišan bilirubin v krvi, zvišan kreatinin v krvi, reakcije, povezane z infuzijo. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PRO-MET Z ZDRAVILOM:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 München, Nemčija **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** 11. 1. 2024 (SI-3585) **REŽIM PREDPISOVANJA IN IZDAJE:** H **Prosimo, da pred predpisovanjem preberete celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.** Dodatne informacije so na voljo pri podjetju AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, 1000 Ljubljana, telefon: 01/51 35 600.

Literatura: **1.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila ENHERTU, 11. 1. 2024, **2.** Cortes J et al; Trastuzumab Deruxetecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer; NEJM 2022;386(12):1143-1154, **3.** Gennari A et al; Ann Oncol 2021;32(12): 1475-1495 **4.** Curigliano G et al. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines, v1.1 May 2023, <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>, dostopano 12. 3. 2024. **5.** NCCN guidelines Breast Cancer, v1.2024, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf, dostopano 12. 3. 2024. **6.** Hurvitz SA. DESTINY-changing results for advanced breast cancer. N Engl J Med. 2022;387(1):75-76.

* rak dojke z nizkim izražanjem HER2 je definiran kor IHK1+ ali IHK2+/ISH-

ENHERTU® je registrirana blagovna znamka družbe Daiichi Sankyo Company, Limited. © 2024 Daiichi Sankyo Company, Ltd. in AstraZeneca

Datum priprave materiala: marec 2024. Samo za strokovno javnost. SI-3868



ZA BOLNICE S HR+ HER2- RAKOM DOJKE Z VELIKIM TVEGANJEM
ZA PONOVI TEV BOLEZNI PRI ZGODNJEM RAKU ALI ZA BOLNICE Z MRD¹

ONA POTREBUJE VSE
upanje tega sveta
IN ŠE VEČ

DAJTE JI
VEČ KOT UPANJE


Verzenios[®]
abemaciclib

Reference: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Verzenios, zadnja odobrena verzija.

Lilly

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI 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 abemacicliba. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg/28 mg/42 mg laktoze (v obliki monohidrata). **Terapevtske indikacije:** Zgodnji rak dojke: Zdravilo Verzenios je v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov z na hormonske receptorje (HR) pozitivnim, na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2) negativnim zgodnjim rakom dojke 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 gonadolibarina LHRH – luteinizirajočim hormon-releazirajočim hormonem). Napreduje ali metastatski rak dojke: Zdravilo Verzenios je indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim, na hormonske receptorje (HR) pozitivnim in na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2) negativnim rakom dojke 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. Priporočeni odmerek abemacicliba je 150 mg dvakrat na dan, kadar se uporablja v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. Zgodnji rak dojke: Zdravilo Verzenios je treba jemati neprekinjeno dve leti, ali do ponovitve boleznih ali pojavnosti nesprejemljive toksičnosti. Napreduje ali metastatski rak dojke: Zdravilo Verzenios je treba jemati, dokler ima bolnica od zdravljenja klinično korist ali do pojavnosti 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 abemaciclibom 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 abemacicliba znižati na 100 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 100 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasno dajanje močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba dodatno znižati na 50 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 50 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasno dajanje močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je mogoče z odmerkom abemacicliba nadaljevati ob natančnem spremljanju znakov toksičnosti. Alternativno je mogoče odmerek abemacicliba znižati na 50 mg enkrat na dan ali prekiniti dajanje abemacicliba. Če je uporaba zaviralca CYP3A4 prekinjena, je treba odmerek abemacicliba povečati na odmerek, kakršen je bil pred uvedbo zaviralca CYP3A4 (po 3-5 razpolovnih časih zaviralca CYP3A4). Prilaganje odmerka glede na starost in pri bolnicah z blago ali zmerno ledvično okvaro ter z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) jetrno okvaro ni potrebno. Pri dajanju abemacicliba bolnicam s hudo ledvično okvaro sta potrebna previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti. Način uporabe: Zdravilo Verzenios je namenjeno za peroralno uporabo. Odmerek se lahko vzame s hrano ali brez nje. Zdravila se ne sme jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Bolnice naj odmerke vzamejo vsak dan ob približno istem času. Tableto je treba pogoltniti celo (bolnice tablet pred zaužitjem ne smejo gristi, drobiti ali deliti). **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pri bolnicah, ki so prejemale abemaciclib, so poročali o nevtropeniji, o večji pogostosti okužb kot pri bolnicah, zdravljenih s placebom in endokrinim zdravljenjem, o povečanih vrednostih ALT in AST. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi nevtropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmerek. Do primerov nevtropenične sepse s smrtnim izidom je prišlo pri < 1 % bolnic z metastatskim rakom dojke. 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 abemacicliba. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi resni arterijski tromboembolični dogodek (ATE), je treba oceniti koristi in tveganja nadaljnjega zdravljenja z abemaciclibom. 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 antidiaroiiki, kot je loperamid, povečati vnos peroralnih tekočin in obvestiti zdravnika. Sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Bolnice z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, popolno pomanjkanje laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati. Bolnice je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis, in jih ustrezno zdraviti. Glede na stopnjo ILD/pnevmonitisa je morda potrebno prilaganje odmerka abemacicliba. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Abemaciclib se primarno presnavlja s CYP3A4. Sočasna uporaba abemacicliba in zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo abemacicliba. Uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 sočasno z abemaciclibom se je treba izogibati. Če je močne zaviralce CYP3A4 treba dajati sočasno, je treba odmerek abemacicliba zmanjšati, nato pa bolnico skrbno spremljati glede toksičnosti. Pri bolnicah, zdravljenih z zmernimi ali šibkimi zaviralci CYP3A4, ni potrebno prilaganje odmerka, vendar jih je treba skrbno spremljati za znake toksičnosti. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (vključno, vendar ne omejeno na: karbamazepin, fenitoin, rifampicin in šentjanževko) se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Abemaciclib in njegovi glavni aktivni presnovki zavirajo prenašalce v ledvicah, in sicer kationski organski prenašalec 2 (OCT2) ter prenašalca MATE1. *In vivo* lahko pride do medsebojnega delovanja abemacicliba in klinično pomembnih substratov teh prenašalcev, kot je dofetilid ali kreatinin. Trenutno ni znano, ali lahko abemaciclib zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov, zato se ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, svetuje, da hkrati uporabljajo tudi mehansko metodo. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki so driska, okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita. *Zelo pogosti:* okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, limfopenija, zmanjšanje apetita, glavobol, disgeuzija, omotica, driska, bruhanje, navzea, stomatitis, alopecija, pruritus, izpuščaj, pireksija, utrujenost, povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze. *Pogosti:* povečano solzenje, venska tromboembolija, ILD/pnevmonitis, dispepsija, spremembe na nohtih, suha koža, mišična šibkost. *Občasni:* febrilna nevtropenija, fotopsija. **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 zadnjega podaljšanja: 23. junij 2023. **Datum zadnje revizije besedila:** 4. 7. 2024 **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-0306, 24.9.2024. Samo za strokovno javnost.

VEČ KOT SAMO PREŽIVETJE



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



V globalni randomizirani odprti študiji III. faze 305 (EMBRACE) je zdravljenje z zdravilom HALAVEN (eribulin), v primerjavi z zdravljenjem po izbiri zdravnika, **podaljšalo OS za 25 %** (13,2 proti 10,5 mesecev).

Post hoc analiza globalne randomizirane odprte študije III. faze 301 je pokazala **5 mesecev daljši OS** pri bolnicah s TNBC, ki so bile zdravljene z zdravilom HALAVEN (eribulin), v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi s kapecitabinom (14,4 v primerjavi z 9,4 meseci).

Pri bolnicah z mBC so bili najpogostejši neželeni učinki nevtropenija, levkopenija, anemija, astenija/utrujenost, alopecija, periferna nevropatija, navzea in zaprtje. Febrilna nevtropenija in nevtropenija sta bila najpogostejša resna neželena učinka.

V retrospektivni opazovalni kohortni študiji EMPOWER se je, po napredovanju ob zdravljenju z zaviralci CDK 4/6, 26,7 % bolnic odzvalo na zdravljenje z zdravilom HALAVEN (eribulin).

OS: celokupno preživetje; **TNBC:** trojno negativni rak dojke; **CDK 4/6:** zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4/6; **mBC:** metastatski rak dojke

Reference: 1. Cortes J et al. Lancet 2011;377(9769):914-923. 2. Kaufman PA et al. J Clin Oncol. 2015;33(6):594-601 3. Mougalian SS et al. Future Oncol 2019;15(34):3935-44

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

IME ZDRAVILA: HALAVEN 0,44 mg/ml raztopina za injiciranje **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA:** En mililiter vsebuje 0,44 mg eribulina v obliki eribulinijevega mesilata. Ena 2 ml viala vsebuje količino eribulinijevega mesilata, ki ustreza 0,88 mg eribulina. **KLINIČNI PODATKI: Terapevtske indikacije:** Zdravilo HALAVEN je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki je napredoval po vsaj enem režimu kemoterapije za napredovalo bolezen. Predhodna zdravljenja morajo vključevati antitraklin in taksan, bodisi kot adjuvantno zdravljenje ali za zdravljenje metastatskega raka dojke, razen če to zdravljenje za bolnika ni bilo primerno. Zdravilo HALAVEN je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim liposarkomom, ki so predhodno prešli zdravljenje, ki vsebuje antitraklin (razen če ni bilo primerno) za napredovalo ali metastatsko bolezen. **Odmernjevanje in način uporabe:** Zdravilo HALAVEN sme predpisovati samo usposobljen zdravnik z izkušnjami v uporabi terapij za zdravljenje raka. Dajati ga sme samo ustrezno usposobljen zdravstveni delavec. Odmernjevanje: Priporočeni odmerek eribulina v obliki raztopine, pripravljene za uporabo, je 1,23 mg/m² in se daje intravensko v obliki 2- do 5-minutne infuzije 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla. **Opomba:** Priporočeni odmerek v EU velja za bazo zdravilne učinkovine (eribulin). Izračun posamičnega odmerka za bolnika mora temeljiti na jakosti raztopine, pripravljene za uporabo, ki vsebuje 0,44 mg/ml eribulina, in priporočenem odmerku 1,23 mg/m². Spodaj navedena priporočila za zmanjšanje odmerka so prikazana tudi kot odmerek eribulina, ki se uporabi na podlagi jakosti raztopine, pripravljene za uporabo. V ključnih preskušanjih, ustrezni publikaciji in v nekaterih drugih regijah, npr. v Združenih državah Amerike in Švici, temelji priporočeni odmerek na obliki soli (eribulinijev mesilat). Bolnikom je lahko slabo ali bruha. Treba je razmisliti o antiemetični profilaksi, vključno s kortikosteroidi. **Premoženje odmerka med zdravljenjem:** Dajanje zdravila HALAVEN na 1. ali 8. dan je treba preložiti, če se pojavi kaj od naslednjega: absolutno število nevtrofilcev (ANC – absolute neutrophil count) < 1 x 10⁹/l, trombociti < 75 x 10⁹/l, nehematološke toksičnosti 3. ali 4. stopnje. **Zmanjšanje odmerka med zdravljenjem:** **Priporočila za zmanjšanje odmerka - Neželeni učinki po predhodnem dajanju zdravila HALAVEN: Hematološki:** ANC < 0,5 x 10⁹/l, ki traja več kot 7 dni, ANC < 1 x 10⁹/l, nevtropenija z zapletom zaradi povišane telesne temperature ali okužbe, trombociti < 25 x 10⁹/l, trombocitopenija, trombociti < 50 x 10⁹/l, trombocitopenija z zapletom zaradi krvavitve ali potrebe po transfuziji krvi ali trombocitov; **Nehematološki:** Vsaka 3. ali 4. stopnja v predhodnem ciklu; Priporočeni odmerek eribulina: 0,97 mg/m². **Ponovni pojav katerih koli hematoloških ali nehematoloških neželenih učinkov, kot je opredeljeno zgoraj:** Kljub zmanjšanju na 0,97 mg/m²; **Priporočeni odmerek eribulina:** 0,62 mg/m². Kljub zmanjšanju na 0,62 mg/m² - Razmislite o prekinitvi. Odmerek eribulina ne zvišujte ponovno, ko je bil enkrat zmanjšan. **Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter:** Okvarjeno delovanje jeter zaradi zasevkov: Priporočeni odmerek eribulina pri bolnikih z blago okvaro delovanja jeter (stopnje A po Child-Pughu) je 0,97 mg/m² v obliki 2- do 5-minutne intravenske infuzije 1. in 8. dan 21-dnevnega cikla. Priporočeni odmerek eribulina pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja jeter (stopnje B po Child-Pughu) je 0,62 mg/m² v obliki 2- do 5-minutne intravenske infuzije 1. in 8. dan 21-dnevnega cikla. Študij za hudo okvaro delovanja jeter (stopnje C po Child-Pughu) niso izvedli, toda pričakuje se, da je treba tem bolnikom dati še manjši odmerek eribulina. Okvarjeno delovanje jeter zaradi ciroze: Te skupine bolnikov niso preučili. Zgornje odmerke se lahko uporabi za blago do zmerno okvaro, vendar se priporoča skrbno nadziranje, saj bo odmerek morda treba ponovno prilagoditi. **Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic:** Nekateri bolniki z zmerno ali hudo okvarjenim delovanjem ledvic (očitek kreatinina < 50 ml/min) utegnejo imeti zvečano izpostavljenost eribulinu in bodo morda potrebovali nižji odmerek. Pri vseh bolnikih z okvaro ledvic se priporoča pozornost in skrbno nadziranje varnosti. **Starejši bolniki:** Specifičnih priporočil za prilagoditev odmerka zaradi starosti bolnika ni. **Pediatrična populacija:** Zdravilo HALAVEN ni namenjeno uporabi pri otrocih in mladostnikih za indikacijo rak dojke. Zdravilo HALAVEN ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo sarkoma mehkih tkiv. **Način uporabe:** Zdravilo HALAVEN je namenjeno za intravensko uporabo. Odmerek se lahko razredči z do 100 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje. Ne sme se ga redčiti v 5-odstotni infuzijski raztopini glukoze. Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6 celotnega povzetka glavnih značilnosti zdravila. Pred dajanjem se prepričajte, da obstaja dober periferni venski dostop ali prehodna centralna linija. Ni znakov, da bi eribulinijev mesilat povzročal mehurje ali dražil. V primeru ekstrapozicije mora biti zdravljenje simptomatsko. Za informacije glede ravnanja s citotoksičnimi zdravili glejte poglavje 6.6 celotnega povzetka glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Dojenje. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Hematologija:** Mielosupresija je odvisna od odmerka in se primarno kaže kot nevtropenija. Pred vsakim odmerkom eribulina je potrebno opraviti pregled celotne krvne slike. Zdravljenje z eribulinom se lahko uvede le pri bolnikih z vrednostmi ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l in s trombociti > 100 x 10⁹/l. Bolnike, pri katerih se pojavijo febrilna nevtropenija, huda nevtropenija ali trombocitopenija, je treba zdraviti v skladu s priporočili. Pri bolnikih z ALT ali AST > 3 x zgornja meja normale je bila incidenca nevtropenije 4. stopnje in febrilne nevtropenije višja. Čeprav je podatkov malo, je tudi pri bolnikih z bilirubinom > 1,5 x zgornja meja normale incidenca nevtropenije 4. stopnje in febrilne nevtropenije višja. Poročali so o smrtnih primerih febrilne nevtropenije, nevtropenične sepse, sepse in septičnega šoka. Hudo nevtropenijo lahko zdravnik zdravi z uporabo granulocitne kolonije stimulirajočega faktorja ali enakovrednim zdravilom v skladu z ustreznimi smernicami. **Periferna nevropatija:** Bolnike je treba skrbno nadzirati za znake periferne motorične in senzorične nevropatije. Pri razvoju hude periferne nevrotoksičnosti je treba odmerek prestaviti ali zmanjšati. V kliničnih preskušanjih so bili bolniki z obstoječo nevropatijo več kot 2. stopnje izključeni. Pri bolnikih z obstoječo nevropatijo 1. ali 2. stopnje se simptomi niso razvili prej ali se poslabšali kot pri tistih bolnikih, ki ob vstopu v preskušanje niso imeli tega stanja. **Podaljšanje QT intervala:** Če začnemo zdravljenje pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, z bradikardijami ali s sočasnimi zdravljenjem z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT, vključno z antiaritmiki razreda Ia in III, in z elektrolitskimi motnjami, je priporočljivo spremljanje EKG. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom HALAVEN je treba popraviti hipokaliemijo, hipokalcemijo in hipomagnezijo in te elektrolite je treba občasno kontrolirati med zdravljenjem. Eribulina ne smemo dajati bolnikom s prirojenim sindromom dolgega intervala QT. **Pomožne snovi:** To zdravilo vsebuje majhne količine etanola (alkohola), manj kot 100 mg na odmerek. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Eribulin se izloča pretežno prek žolča. Eribulin ni substrat proteina odpornosti proti raku dojke (BCRP - breast cancer resistant protein), prenašalcev organskih anionov (OAT - organic anion transporter), prenašalcev proteinov, povezanih z odpornostjo proti številnim zdravilom (MRP - multi-drug resistance-associated protein) in prenašalcev eksportne črpalke žolčnih soli (BSEP - bile salt export pump). Ketokonazol, zaviralec CYP3A4 in P-glikoproteina (Pgp), in rifampicin, induktor CYP3A4, nista vplivala na izpostavljenost eribulinu (AUC in C_{max}). **Učinki eribulina na farmakokinetiko drugih zdravil:** Podatki in vitro kažejo, da je eribulin blag inhibitor encima CYP3A4, ki presnavlja zdravila. Priporočljiva je previdnost in spremljanje glede neželenih učinkov, kadar sočasno uporabljamo snovi, ki imajo ozko terapevtsko okno in se odstranjujejo iz telesa predvsem s presnovo preko CYP3A4 (npr. alfentanil, ciklosporin, ergotamin, fentanil, pimoizid, kinidin, sirolimus, takrolimus). Eribulin ne zavira CYP encimov (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ali 2E1) v pomembnih kliničnih koncentracijah. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** **Nosečnost:** Podatkov o uporabi eribulina pri nosečnicah ni. Zdravila HALAVEN ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen kadar je to nujno potrebno in po skrbnem pretehtanju koristi za mater in tveganj za zarodek. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj ne zanosijo v času, ko dobivajo zdravilo HALAVEN, in da morajo uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom HALAVEN in 7 mesecev po njem. Moškim s partnerkami v rodni dobi je treba svetovati, naj ne spočnejo otrok med zdravljenjem z zdravilom HALAVEN in da morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom HALAVEN in 4 mesece po njem. **Dojenje:** Ni znano, ali se eribulin/presnovki izločajo v materino mleko pri človeku ali živalih. Ker tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti, se zdravilo HALAVEN med dojenjem ne sme uporabljati. **Pladnost:** Moški bolniki naj se pred zdravljenjem posvetujejo o shranjevanju sperme zaradi možnosti nepopravljive neplodnosti zaradi zdravljenja z zdravilom HALAVEN. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Zdravilo HALAVEN lahko povzroči neželene učinke, kot sta utrujenost in omotičnost, ki lahko povzročita blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **Povzetek neželenih učinkov:** **Zelo pogosti:** nevtropenija, levkopenija, anemija, zmanjšan apetit, periferna nevropatija, glavobol, dispnea, kašelj, navzea, zaprtost, driska, bruhanje, alopecija, artralgija in mialgija, bolečina v hrbtu, bolečina v udu, utrujenost/astenija, piroksija, zmanjšanje telesne mase. **Pogosti:** okužba sečil, pljučnica, ustna kandidiaza, ustni herpes, okužba zgornjih dihal, nazofaringitis, rinitis, herpes zoster, limfopenija, febrilna nevtropenija, trombocitopenija, hipokaliemija, hipomagnezija, dehidracija, hiperglikemija, hipofosfatemija, hipokalcemija, nespečnost, depresija, disgezija, omotičnost, hipoestezija, letargija, nevrotoksičnost, obilnejše solzenje, konjunktivitis, vrtoglavica, tinitus, tahikardija, vročinski valovi, pljučna embolija, orofaringealna bolečina, epistaksa, rinoreja, bolečina v trebuhu, stomatitis, suha usta, dispneja, gastroezofagealna refluksna bolezen, distenzija trebuha, zvišanje aspartat-aminotransferaze, zvišanje alanin-aminotransferaze, zvišanje gama-glutamilttransferaze, hiperbilirubinemija, izpuščaji, pruritus, bolezninohtov, nočno potenje, suha koža, eritem, hiperhidroza, palmarno-plantarna eritrodisezija, bolečina v kosteh, mišični spazmi, mišično-skeletna bolečina, mišično-skeletna bolečina v prsih, mišična oslabelost, disurija, vnetje sluznice, periferni edem, bolečina, mrzlica, bolečina v prsih, gripi podobna bolezen. **Občasni:** sepsa, nevtropenična sepsa, septični šok, globoka venska tromboza, intersticijska pljučna bolezen, razjede v ustih, pankreatitis, hepatotoksičnost, angioedem, hematurija, proteinurija, odpoved ledvic. **Redki ali neznan:** diseminirana intravaskularna koagulacija, Stevens-Johnsonov sindrom/ toksična epidermalna nekroliza. **FARMACEVTSKI PODATKI:** Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj. Če zdravila ne porabite takoj, je za čase shranjevanja med uporabo in za pogoje odgovoren uporabnik; shranjevanje naj ne bi bilo daljše od 24 ur pri 2 °C - 8 °C, razen kadar je redčenje potekalo pod kontroliranimi in validiranimi aseptičnimi pogoji. Zdravilo HALAVEN je citotoksično zdravilo proti raku, zato je treba z njim, kot z drugimi strupenimi snovmi, ravnati previdno. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. **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:** Eisai GmbH, Edmund-Rumpler-Straße 3, 60549 Frankfurt am Main, Nemčija. Dodatna pojasnila lahko dobite pri zastopniku za Slovenijo: Ewopharma d.o.o., C. 24. junija 23, 1231 Ljubljana-Črnuče. Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu/>.

Samo za strokovno javnost!

Pred predpisovanjem si preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila!

Datum priprave: 11/2024, EP-HAL-24-00008



Ewopharma d.o.o.
Cesta 24. junija 23 | 1231 Ljubljana-Črnuče
T: +386 (0) 590 848 40 | info@ewopharma.si



Daljšše preživetje

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 mTNRD²



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 % bolnikov⁴
NOBENE z zdravilom povezane smrti v
skupini z zdravilom
TRODELVY³

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 IgG1k), ki prepozna Trop-2. Majhna molekula, SN-38, je inhibitor topoizomerase 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 prešli dve ali več predhodnih sistemskih terapij, od katerih je bila vsaj ena za napredovalo bolezen. V obliki monoterapije je indicirano tudi za zdravljenje odraslih bolnikov z neoperabilnim ali metastatskim, na hormonske receptorje (HR) pozitivnim in HER2-negativnim rakom dojke, ki so prešli endokrino zdravljenje in vsaj dve dodatni sistemski terapiji v napredovali fazi. **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 oživiljanje. 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 ter pri bolnikih z blago jetrno ali blago ali zmerno 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. Rekonstituirati in razredčiti ga mora zdravstveni delavec, ki ima izkušnje z ravnanjem z zdravili proti raku. Dajati ga je treba v obliki intravenske infuzije in ne v obliki intravenskega potisnega ali bolusnega infundiranja. Navodila glede rekonstitucije in redčenja 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. **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 govitekana 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 najpogostejše poročali pri bolnikih, zdravljenih s sacituzumabom govitekonom, so bili: nevtropenija (67,6 %), navzea (62,6 %), driska (62,5 %), utrujenost (61,5 %), alopecija (45,6 %), anemija (40,7 %), konstipacija (36,3 %), bruhanje (33,6 %), zmanjšan apetit (25,7 %), dispneja (22,1 %) in bolečine v trebuhu (20,2 %). Najpogostejši neželeni učinki 3. ali višje stopnje so bili nevtropenija (50,7 %), levkopenija (10,5 %), driska (10,3 %), anemija (9,3 %), utrujenost (6,8 %), febrilna nevtropenija (6,1 %), hipofosfatemija (4,2 %), dispneja (3,1 %), limfopenija (2,9 %), bolečine v trebuhu (2,8 %), navzea (2,8 %), bruhanje (2,5 %), hipokaliemija (2,5 %), pljučnica (2,3 %) in povišana raven aspartat aminotransferaze (2,2 %). Najpogostejši resni neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih s sacituzumabom govitekonom, si bili febrilna nevtropenija (4,8 %), driska (3,9 %), nevtropenija (2,6 %) in pljučnica (2 %). V primerjavi z mlajšimi bolniki z mTNBC pri bolnikih, starih 65 let ali več, ni bilo razlik v stopnji prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov. **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: 07/2023

▼ 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.

Opombe: *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

Okrajšave: 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.

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Trodelvy, julij 2023. 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: maj 2024, PG-5-2024-619-SI



KLJUČ ZA VEČ PRILOŽNOSTI PRI ZDRAVLJENJU VAŠIH BOLNIKOV

KEYTRUDA®
(pembrolizumab, MSD)



Skenirajte QR kodo
in izvedite več o
osredotočenosti družbe
MSD na zdravljenje raka.

KEYTRUDA® je odobrena za zdravljenje več kot 30 indikacij rakavih obolenj¹

Referenca: 1. Keytruda EU SmPC

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA • Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila! • 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; za adjuvantno zdravljenje odraslih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni po popolni kirurški odstranitvi in kemoterapiji na osnovi platinice; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 1\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni v 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 neodvisnim 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 uroterilskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega uroterilskega 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 $\geq 50\%$ 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 biliarnega trakta, 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 kemoterapijo, ki vključuje platino, indicirano za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno zdravljenje za adjuvantno zdravljenje odraslih z operabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni; v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platinice je 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 enfortumab vedotinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja neoperabilnega ali metastatskega uroterilskega raka pri odraslih; v kombinaciji z akitinibom 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 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 dojke ali trojno negativnim rakom dojke 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 dojke pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 in predhodno niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja primarno napredovalega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalega ali ponovljenega raka endometrija 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 kemoradioterapijo (zdravljenje z zunanjim obsevanjem, ki mu sledi brahiterapija) je indicirano za zdravljenje lokalno napredovalega raka materničnega vratu v stadiju III - IVA po FIGO 2014 pri odraslih, ki niso prejeli predhodne definitivne terapije; v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, je indicirano za zdravljenje persistentnega, ponovljenega ali metastatskega raka materničnega vratu pri odraslih bolnikih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji s trastuzumabom, fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-pozitivnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji s fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-negativnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji z gemcitabinom in cisplatinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka biliarnega trakta pri odraslih. • **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati 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 izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrditi z validirano preiskavo. Odmerjanje: Priporočeni odmerki 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 odmerki 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 zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Če se zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z enfortumab vedotinom, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati po enfortumab vedotinu, kadar sta uporabljena na isti dan. 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, NSCLC 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 operabilnega NSCLC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 4 odmerke po 200 mg na 3 tedne ali 2 odmerka 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 13 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 7 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali do 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. 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. Za lokalno napredovalega raka materničnega vratu morajo bolnice prejeti zdravilo KEYTRUDA sočasno s kemoradioterapijo, čemur sledi samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA. Zdravilo KEYTRUDA se lahko daje v odmerku 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov do napredovanja bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov ali do 24 mesecev. Če je akitinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka akitinibna 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, odmerki 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 prilagoditve odmerka ni potrebna. **Odložitev odmerka ali ukinitve 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. Pojavilo 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 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 7631 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 mediana čas opazovanja znašal 8,5 meseca (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom 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 je znašala 37 % za vse stopnje in 9 % od 3. do 5. stopnje, pri metastatski bolezni pa 25 % za vse stopnje in 6 % od 3. do 5. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunsko pogojenih neželenih učinkov. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo ali kemoradioterapijo (CRT) so ocenili pri 6093 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 (53 %), navzea (52 %), diareja (36 %), utrujenost (35 %), zaprtost (32 %), bruhanje (28 %), zmanjšano število levkocitov (28 %) in zmanjšanje apetita (27 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 69 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 61 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuximabom 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 %, pri bolnikih z rakom materničnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez bevacizumaba ali v kombinaciji s CRT) 77 % in pri zdravljenju s kemoterapijo z ali brez bevacizumaba ali samostojno s CRT 71 %, pri bolnikih z rakom želodca pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez trastuzumaba) 74 % in pri kemoterapiji v kombinaciji z ali brez trastuzumaba 68 %, pri bolnikih z rakom biliarnega trakta pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri samostojni kemoterapiji 84 %, in pri bolnikih z EC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 59 % in pri samostojni kemoterapiji 46 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z akitinibom ali lenvatinibom pri napredovalnem RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalnem EC so ocenili pri skupno 1456 bolnikih z napredovalim RCC ali napredovalim EC, ki so v kliničnih študijah prejemali 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg akitiniba dvakrat na dan ali 200 mg lenvatiniba enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V teh populacijah bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58 %), hipertenzija (54 %), hipotirozidizem (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-planarne eritrodizestezijske (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 akitinibom ali lenvatinibom 80 % in med uporabo sunitiniba samega 71 %. Pri bolnikih 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 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z enfortumab vedotinom so ocenili pri 564 bolnikih z neoperabilnim ali metastatskim uroterilskim rakom, ki so prejemali 200 mg pembrolizumaba 1. dan in 1,25 mg/kg enfortumab vedotina 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla. Na splošno so opazili, da je bila pojavnost neželenih učinkov za pembrolizumab v kombinaciji z enfortumab vedotinom višja kot pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom, kar odraža prispevek enfortumab vedotina in daljšega trajanja kombiniranega zdravljenja. Neželeni učinki so bili na splošno podobni neželenim učinkom, ki so jih opazili pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab ali enfortumab vedotin kot samostojno zdravljenje. Pojavnost makulopapuloznega izpuščaja vseh stopenj je bila 36 % (10 % od 3. do 4. stopnje), kar je višje, kot je bilo opaženo pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom. Na splošno so bile pogostnosti neželenih učinkov višje pri bolnikih, starih ≥ 65 let, v primerjavi z bolniki, starih ≤ 65 let, predvsem za resne neželene učinke (56,3 % pri bolnikih, starih ≥ 65 let, in 35,3 % pri bolnikih, starih ≤ 65 let) in učinke ≥ 3 . stopnje (80,3 % pri bolnikih, starih ≥ 65 let, in 64,2 % pri bolnikih, starih ≤ 65 let), podobno kot opažanja pri primerjalni kemoterapiji. 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, Nizozemska.



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
Vse pravice pridržane. Pripravljen v Sloveniji, 11/2024; SI-KEY-00726
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.



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



IZBOLJŠA ALI OHRANJA KAKOVOST ŽIVLJENJA⁶⁻⁸

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.

¹Zdravilo 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 ravnega faktorja 2, **Overall Survival, OS** Celokupno preživetje, **ESMO-MCBS**, European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale: ESMO lestvica obsega klinične koristi

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](http://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 dojke, ki je HR pozitiven in 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).

Odmerjanje in način uporabe: Zdravljenje mora uesti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Priporočeni odmerek je 600 mg (tri 200-miligramske tablete) ribocikliba 1x/dan 21 dni, sledi 7 dni brez zdravljenja, tako da celotni cikel 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 (1x/dan vseh 28 dni ciklusa) ali s 500 mg fulvestranta (i.m. 1., 15. in 29. dan ciklusa, nato 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. **Priлагajanje odmerkov:** Za priporočila glede prekinitve jemanja, zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravljenja v primerih, ko je to potrebno za obvladovanje določenih neželenih učinkov zdravila, prosimo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ali blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A) prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (aGFR 15 do < 30 ml/min) je priporočen začetni odmerek 200 mg. Pri bolnikih z zmerno (Child-Pugh razreda B) ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) je priporočeni začetni odmerek 400 mg. **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 cikelih vsaka 2 tedna, v naslednjih 4 cikelih na začetku vsakega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. Glede na to, kako močno je izražena nevtropenija ali zvišane vrednosti aminotransferaz, je morda treba odmerjanje 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 1. ciklusa in na začetku 2. ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. Ustrezno spremljanje koncentracij elektrolitov v serumu (vključno s K, Ca, P in Mg) je treba izvajati pred začetkom zdravljenja, nato na začetku prvih 6 ciklov in kasneje kot je klinično indicirano. Uporabi zdravila Kisqali se je treba izogibati pri bolnikih s prisotnim podaljšanjem intervala QTc ali s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QTc. **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. **Zvišanje kreatinina:** Če v času zdravljenja pride do zvišanja vrednosti kreatinina v krvi, je priporočeno izvesti dodatno oceno ledvične funkcije za izključitev okvare ledvic.

Plodnost, nosečnost in dojenje: Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj v času zdravljenja in še najmanj 21 dni po prejemu zadnjega odmerka uporabljajo učinkovito kontracepcijsko metodo. Bolnice, ki jemljejo Kisqali, ne smejo dobiti 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. 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. Priporočeno je skrbno spremljanje bolnikov glede znakov toksičnega delovanja. Bolniki naj se izogibajo uživanju grenivk in njihovega soka, ker lahko povečajo izpostavljenost ribociklibu. **Snovi, ki lahko znižajo koncentracijo ribocikliba v plazmi:** Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4. **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. 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 uporabi klinično ustreznega odmerka 600 mg je mogoče pričakovati le šibak zaviralni učinek ribocikliba na substrate CYP1A2 (< 2x 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.

Neželeni učinki: ***Zelo pogosti*** ($\geq 1/10$): 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*** ($\geq 1/100$ do < 1/10): trombocitopenija, febrilna nevtropenija, hipokalcemija, hipokaliemija, hipofosfatemija, vrtoglavica, močnejše solzenje, suhe oči, sinkopa, intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis, motnje okušanja, hepatotoksičnost, eritem, suha koža, vtiligo, 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.

Ime zdravila: Phesgo 600 mg/600 mg in 1200 mg/600 mg raztopina za injiciranje

Kakovostna in količinska sestava: Ena viala z 10 ml raztopine vsebuje 600 mg pertuzumaba in 600 mg trastuzumaba. En ml raztopine vsebuje 60 mg pertuzumaba in 60 mg trastuzumaba (Phesgo 600 mg/600 mg). Ena viala s 15 ml raztopine vsebuje 1200 mg pertuzumaba in 600 mg trastuzumaba. En ml raztopine vsebuje 80 mg pertuzumaba in 40 mg trastuzumaba (Phesgo 1200 mg/600 mg). **Terapevtske indikacije:** Zgodnji rak dojke: Zdravilo Phesgo je v kombinaciji s kemoterapijo indicirano za neoadjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim, lokalno napredovalim, vnetim ali zgodnjim rakom dojke z visokim tveganjem za ponovitev in adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim zgodnjim rakom dojke z visokim tveganjem za ponovitev. Razsejani rak dojke: Zdravilo Phesgo je v kombinaciji z docetakselom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim, razsejanim ali lokalno ponovljenim neoperabilnim rakom dojke, ki pred tem še niso prejeli anti-HER2 terapije ali kemoterapije za razsejano bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Phesgo je lahko uvedeno le pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Zdravilo Phesgo mora dajati zdravstveni delavec, ki je usposobljen za obvladovanje anafilaksije, in v okoliju, kjer je takoj na voljo celotna oprema za oživiljanje. Bolniki, ki trenutno prejemajo pertuzumab in trastuzumab intravensko, lahko preidejo na zdravilo Phesgo. **Odmerjanje:** Bolniki, zdravljeni z zdravilom Phesgo, morajo imeti HER2-pozitivni tumor, imunohistokemijsko opredeljen kot 3+ in/ali razmerje pri ISH $\geq 2,0$. Bolniki, ki prejemajo takšno, morajo zdravilo Phesgo dobiti pred takšno. Kadar se zdravilo Phesgo uporablja sočasno z docetakselom, je priporočeni začetni odmerek docetaksla 75 mg/m², nato pa se ga poveča na 100 mg/m² glede na izbrano shemo in prenašanje začetnega odmerka. Druga možnost je, da odmerek docetaksla 100 mg/m² po 3-tedenskem razporedju že od začetka, ponovno glede na izbrano shemo. Če so uporabljeni shemo, ki temelji na karboplatinu, je priporočeni odmerek docetaksla ves čas 75 mg/m². Kadar se zdravilo Phesgo uporablja sočasno s paklitakselom v adjuvantnem zdravljenju, je priporočeni odmerek paklitaksla 80 mg/m² enkrat na teden v 12-tedenskih cikli. Bolniki, ki prejemajo shemo na osnovi antraciklina, morajo zdravilo Phesgo dobiti po koncu celotne sheme na osnovi antraciklina. Razsejani rak dojke: Zdravilo Phesgo je treba uporabljati v kombinaciji z docetakselom. Zdravljenje z zdravilom Phesgo se lahko nadaljuje do napredovanja bolezni ali pojava neobvladljivih toksičnih učinkov, tudi če se zdravljenje z docetakselom ukine. Zgodnji rak dojke: Pri neoadjuvantnem zdravljenju, ki predstavlja del celostnega zdravljenja zgodnjega raka dojke, je treba zdravilo Phesgo dajati 3 do 6 ciklov v kombinaciji. V okviru adjuvantnega zdravljenja je treba zdravilo Phesgo uporabljati v skupnem trajanju eno leto, ki predstavlja del celostnega zdravljenja zgodnjega raka dojke in ne glede na čas operacije. Zdravljenje mora vključevati standardno kemoterapijo na osnovi antraciklina in/ali takšana. Zdravilo Phesgo naj se začne uporabljati 1. dan prvega cikla, ki vsebuje takšno, in ga je treba uporabljati še naprej, tudi če se kemoterapija ukine. Zamujeni ali izpuščeni odmerki: Če je čas med dvema zaporednima injiciranjema: krajši od 6 tednov: vzdrževalni odmerek zdravila Phesgo 600 mg/600 mg je treba dati čimprej. Nato nadaljujte s 3-tedenskim režimom. 6 tednov ali več: ponovno je treba dati polnlini odmerek zdravila Phesgo 1200 mg/600 mg, sledi pa mu vzdrževalni odmerek zdravila Phesgo 600 mg/600 mg na vsake 3 tedne. Prilagoditev odmerka: Za zdravilo Phesgo ni priporočljivo zmanjševanje odmerka. Po presoji zdravnika bo morda potrebna prekinitev zdravljenja z zdravilom Phesgo. Prenad in intravenskega pertuzumaba in trastuzumaba na zdravilo Phesgo: Bolnikom, ki so zadnji odmerek intravenskega pertuzumaba in trastuzumaba prejeli pred manj kot 6 tedni, je treba dati vzdrževalni odmerek zdravila Phesgo 600 mg pertuzumaba/600 mg trastuzumaba in ta odmerek uporabljati tudi za nadaljnje aplikacije na vsake 3 tedne. Bolnikom, ki so zadnji odmerek intravenskega pertuzumaba in trastuzumaba prejeli pred 6 tedni ali več, je treba dati polnlini odmerek zdravila Phesgo 1200 mg pertuzumaba/600 mg trastuzumaba, ki mu sledi vzdrževalni odmerek 600 mg pertuzumaba/600 mg trastuzumaba na vsake 3 tedne. Način dajanja: Zdravilo Phesgo moramo dajati le kot subkutano injicijo. Zdravilo Phesgo ni namenjeno intravenski dajanju. Mesto injiciranja je treba izmenjevati le med levim in desnim stegnom. Polnlini odmerek je treba dati v 8 minutah, vzdrževalni odmerek pa v 5 minutah. Zaradi z injiciranjem povezanih reakcij je priporočljiv čas opazovanja 30 minut po danem polnlinem odmerku in 15 minut po zaključku vzdrževalnega odmerka zdravila Phesgo. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Disfunkcija levega prekata (vključno s kongestivnim srčnim popuščanjem): Med uporabo zdravil, ki zavirajo aktivnost HER2, so poročali o zmanjšanju LVEF. Večino primerov simptomatskega srčnega popuščanja v okviru adjuvantnega zdravljenja so zabeležili pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo na osnovi antraciklina. Bolniki, predhodno zdravljeni z antraciklini ali obsevanjem v predelu prsnega koša, imajo lahko večje tveganje za zmanjšanje LVEF glede na študije z intravenskim pertuzumabom v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo. Pred uvedbo zdravila Phesgo je treba oceniti vrednost LVEF in jo nato med zdravljenjem tudi redno spremljati ter zagotoviti, da LVEF ostaja znotraj normalnih vrednosti. Če se LVEF poslabša in se ob naslednjem merjenju ne izboljša ali se še dodatno poslabša, je treba resno razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Phesgo, razen če koristi za posameznega bolnika odtehtajo tveganja. Pred uporabo zdravila Phesgo skupaj z antraciklinom je treba skrbno razmisliti o kardiološkem tveganju in ga pretehtati glede na zdravstvene potrebe posameznega bolnika. Z upoštevanjem farmakološkega delovanja zdravil, usmerjenih proti HER2, in antraciklinov je med sočasno uporabo zdravila Phesgo in antraciklinov mogoče pričakovati večje tveganje za kardiotskičnost kot med zaporedno uporabo. Z injiciranjem povezane reakcije/z infundiranjem povezane reakcije: Uporabo zdravila Phesgo so spremljale z injiciranjem povezane reakcije. Opredeljene so bile kot katera koli sistemska reakcija s simptomi, kot so zvišana telesna temperatura, mrzlica, glavobol, najverjetneje zaradi sproščanja citokinov, ki se je pojavilo v 24 urah po dajanju zdravila Phesgo. Priporoča se skrbno opazovanje bolnika med dajanjem polnlinnega odmerka in še 30 minut po njem ter med dajanjem vzdrževalnega odmerka zdravila Phesgo in še 15 minut po njem. Če se pojavi pomembna z injiciranjem povezana reakcija, injiciranje upočasimo ali prekinemo ter nudimo ustrezno zdravljenje. Oceniti je treba stanje bolnika in ga skrbno spremljati, dokler znaki in simptomi popolnoma ne izizzvenijo. Pri bolnikih s hudo reakcijo je treba razmisliti o dokončni prekinitvi zdravljenja. Klinična ocena mora temeljiti na tem, kako huda je bila prejšnja reakcija, in na odzivu na zdravljenje neželenega učinka. Preobčutljivostne reakcije/anafilaksija: Bolnike je treba skrbno opazovati glede preobčutljivostnih reakcij. Pri pertuzumabu in trastuzumabu v kombinaciji s kemoterapijo so opazili hude reakcije preobčutljivosti, vključno z anafilaksijo in dogodki s smrtnim izidom. Zdravilo Phesgo je treba dokončno ukiniti v primeru preobčutljivostne reakcije 4. stopnje po merilih NCI-CTCAE, bronhospazma ali akutnega respiratornega distresnega sindroma. Febrilna nevtropenija: Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Phesgo v kombinaciji s taksono, obstaja večje tveganje za nastanek febrilne nevtropenije. Pri bolnikih, ki se zdravijo z intravenskim pertuzumabom v kombinaciji s trastuzumabom in docetakselom, obstaja večje tveganje za nastanek febrilne nevtropenije v primerjavi z bolniki, ki se zdravijo s placebom, trastuzumabom in docetakselom, se posebej med prvimi 3 cikli zdravljenja. Driska: Zdravilo Phesgo lahko izzove hudo drisko. Driska je najpogostejša med sočasnim prenehanjem terapije s taksono. Starejši bolniki (≥ 65 let) imajo večje tveganje za drisko v primerjavi z mlajšimi bolniki (< 65 let). Zlasti pri starejših bolnikih in v primeru hude ali dolgotrajne driske je treba razmisliti o zgodnjem zdravljenju z loperamidom in nadomeščanju tekočin ter elektrolitov. Razmisliti je treba o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Phesgo, če ne dosežemo izboljšanja bolnikovega stanja. Pliučni dogodki: Pri uporabi trastuzumaba so v obdobju po prihodu zdravila na trg poročali o hudih pljučnih dogodkih. Ti dogodki so bili občasno smrtni. Poleg tega so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni, vključno s pljučnimi infiltrati, sindromom akutne respiratorne stiske, pljučnico, pnevmonitisom, plevralnim izlivom, dihalno stisko, akutnim pljučnim edemom in respiratorno insuficienco. Dejavniki tveganja, povezani z intersticijsko pljučno boleznijo, vključujejo predhodno ali sočasno zdravljenje z drugimi antineoplastičnimi terapijami, za katere je znano, da so z njo povezane, kot so takساني, gemcitabin, vinorelbin in radioterapija. Ti dogodki se lahko pojavijo kot del z infuzijo povezane reakcije ali imajo zapoznel nastop. Bolniki z dispepo v mirovanju zaradi zapletov napredovale maligne bolezni in sočasnih bolezni imajo lahko večje tveganje za pljučne dogodke. Zato teh bolnikov ne smemo zdraviti z zdravilom Phesgo. Pri pnevmonitisu je potrebna previdnost, zlasti pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s takساني. **Medesebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Formalnih študij medesebojnega delovanja niso izvedli. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki zdravila ($\geq 30\%$), o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Phesgo ali intravenskim pertuzumabom v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo, so bili alopecija, driska, navzea, anemija, astenija in artralgija. Najpogostejši resni neželeni dogodki ($\geq 1\%$), o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Phesgo ali intravenskim pertuzumabom v kombinaciji s trastuzumabom, so bili febrilna nevtropenija, srčno popuščanje, zvišana telesna temperatura, nevtropenija, nevtropenična sepsa, zmanjšanje števila nevtrofilcev in pljučnica. Poročanje o domnevnih neželenih učinkih: Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omočja nameče stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila 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. Za zagotavljanje sledljivosti zdravila je pomembno, da pri izpolnjevanju obrazca o domnevnih neželenih učinkih zdravila navedete številko serije biološkega zdravila. **Režim izdaje zdravila:** H. **Imetnik dovoljenja za promet:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Nemčija. Za podrobnejše informacije glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Verzija: 1.0/24**

▼ 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. Kako poročati o neželenih učinkih, si pogledajte v povzetku glavnih značilnosti zdravila pod poglavjem "Poročanje o domnevnih neželenih učinkih".

Če bolnica med zdravljenjem z zdravilom Phesgo ali v 7 mesecih po prejemu zadnjega odmerka zdravila Phesgo zanosi, vas prosimo, da nosečnost takoj poročate podjetju Roche farmacevtska družba d.o.o. (na e-naslov: slovenia.drugsafety@roche.com ali po telefonu na številko 01 3602 606). Prosili vas bomo za dodatne informacije med izpostavljenostjo zdravilu Phesgo v času nosečnosti in v prvem letu otrokovega življenja. S tem bomo v družbi Roche bolje razumeli varnost zdravila Phesgo in zagotovili ustrezne informacije zdravstvenim oblastem, zdravstvenim delavcem in bolnikom.

Za dodatne informacije glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Phesgo.

Referenci: 1. O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, et al., Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): A randomised, open-label phase II study, European Journal of Cancer 2021; 152: 223 – 232. 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Phesgo https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201221150167/anx_150167_sl.pdf (dostopano septembra 2024).

▼ PHESGO®
PERTUZUMAB-TRASTUZUMAB



85 % bolnikov daje prednost zdravilu PHESGO v primerjavi z intravenskima oblikama pertuzumaba in trastuzumaba¹



Moj čas.
Moja izbira.²



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

Datum priprave informacije: oktober 2024
M-SI-00001285 (v1.0)