

# SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ LIEČBY MBC NA SLOVENSKU

26.-27.09.2024

HOTEL PARTIZÁN, TÁLE



## Bezpečnosť a znášanlivosť liečby inhibítormi CDK 4/6

Igor Andrašina  
LF UPJŠ, VOÚ a.s. Košice

# Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

Nemám potenciálny konflikt záujmov

Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	
Prednášajúci	Lilly,
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

Podujatie podporené spoločnosťou Eli Lilly Slovakia s.r.o., Svätoplukova II. 18892/2A, 821 08 Bratislava, [www.lilly.sk](http://www.lilly.sk)

Podľa UEMS (upravené v zmysle slovenskej legislatívy)

# Molekuly CDK 4/6 inhibítorov sa navzájom líšia, vrátane profilu toxicity <sup>1-3</sup>

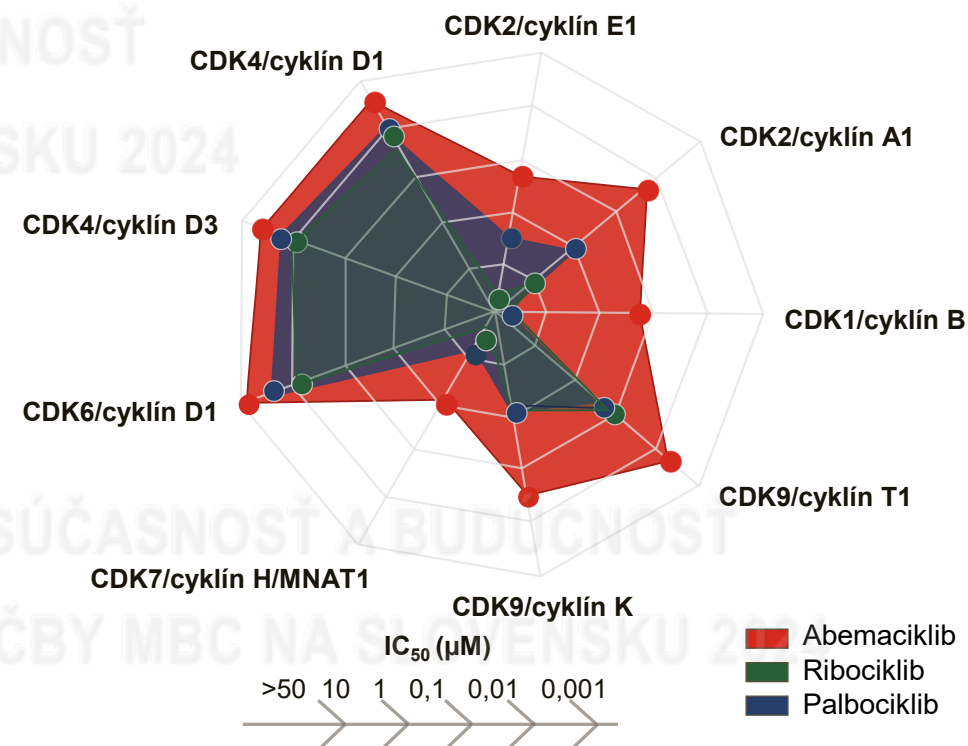
Všetky inhibujú CDK4/6 ale s rôznym stupňom afinity k jednotlivým kinázam

- Ribociklib a abemaciklib sú v preklinických testoch 4x a 5x selektívnejšie voči CDK4 oproti CDK6
- Abemaciklib vykazoval v preklinických testoch určitý stupeň inhibície aj pre komplexy cyklín B–CDK1, cyklín A/E–CDK2, a cyklin K–CDK9 inhibíciu

Inhibičné koncentrácie IC<sub>50</sub> (nmol/L) pre jednotlivé komplexy Cyklín-CDK

	Cyklín D1–CDK4	Cyklín D1/2/3–CDK4	CDK4:CDK6 pomer inhibície	Cyklín B–CDK1	Cyklín A/E–CDK2	Cyklín K–CDK9
Palbociklib	11	16	1:1.5	>10,000	>10,000	NR
Ribociklib	10	39	1:4	113,000	76,000	NR
Abemaciklib	2	10	1:5	1,627	504	57

Rozsah inhibície komplexov CDK/cyklín abemaciklibom, palbociklibom a ribociklibom



- Ribociklib a palbociklib sú dávkované intermitentne, **abemaciklib kontinuálne**
- Abemaciklib prechádza cez hematoencefalickú bariéru
- Môžu byť prítomné rôzne mechanizmy získanej rezistencie
- **CDK 4/6 inhibítory majú rôzne profily toxicít**

# Kľúčové nežiaduce udalosti (AEs) pri liečbe CDK4/6 inhibítormi: monitorovanie a prevencia toxicity

## Neutropénia

Abemaciclib

Palbociclib

Ribociclib

### Krvný obraz pred liečbou a ďalej:

- **Abemaciclib** à 2 týždne prvých 2 cykly; 1x mesačne ďalšie 2 cykly; ďalej podľa klinickej potreby
- **Palbociclib** : à 2 týždne prvých 2 cykly; 1x mesačne ďalšie 4 cykly; ďalej podľa klinickej potreby
- **Ribociclib**, à 2 týždne prvých 2 cykly; 1x mesačne ďalšie 4 cykly; ďalej podľa klinickej potreby

## Hnačka

Abemaciclib

Palbociclib

Ribociclib

### Protihnačkové lieky (loperamid)

### Zvýšená hydratácia

### Diétne opatrenia

### Včasné informovanie zdravotníkov

## Predĺženie QT intervalu

Ribociclib

EKG pred cyklom 1, deň 14 cyklu 1, na začiatku cyklu 2, potom podľa štandardu

Vhodné sledovanie sérových elektrolytov (vrátane draslíka, vápnika, fosforu a horčička pred začatím liečby, na začiatku prvých 6 cyklov a potom podľa klinickej potreby.

## Hepatobiliárna toxicita

Abemaciclib

Ribociclib

### Hepatálne testy pred liečbou a ďalej:

- **Abemaciclib** à 2 týždne prvých 2 cykly; 1x mesačne ďalšie 2 cykly; ďalej podľa klinickej potreby
- **Ribociclib**, à 2 týždne prvých 2 cykly; 1x mesačne ďalšie 4 cykly; ďalej podľa klinickej potreby

## VTE

Abemaciclib

Monitorovanie prejavov venóznej trombózy a pľúcnej embolizácie

## ILD/ Pneumonitída

Abemaciclib

Palbociclib

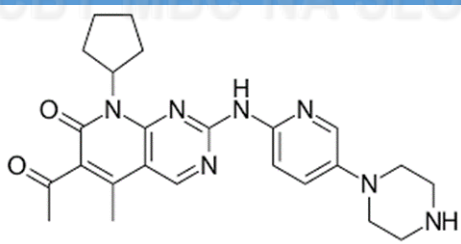
Ribociclib

Monitorovanie symptómov možnej intersticiálnej pneumonitídy (hypoxia, kašeľ, dyspnoe)

# Farmakológia a dávkovanie inhibítorov CDK4/6

## PALBOCICLIB

125 mg 1x denne  
3 týždne ON +1 týždeň OFF



Užívať s jedlom!

Kontraindikácie:

hypersenzitivita na liečivo alebo na ktorúkoľvek pomocnú látku.

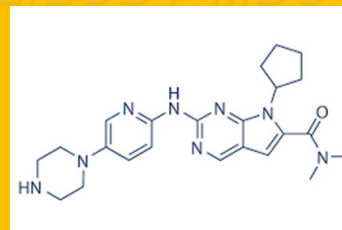
Užívanie prípravkov s obsahom **ľubovníka**

Nemali by sa podávať pri intolerancii galaktózy, deficite laktázy alebo malabsorpcii glukózy a galaktózy.

Možná redukcia dávky  
100mg 1xd  
75mg 1xd

## RIBOCICLIB

600 mg 1xd  
3 týždne ON +1 týždeň OFF



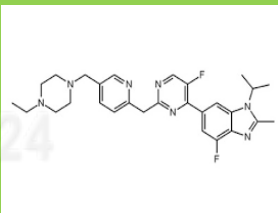
Možná redukcia dávky  
400mg 1xd  
200mg 1xd

Možno užívať s jedlom alebo bez jedla  
Kontraindikácie:

hypersenzitivita na liečivo alebo na **arašidy**, **sóju** alebo na ktorúkoľvek pomocnú látku

**Intermitentné vs.  
kontinuálne dávkovanie**

**ABEMACICLIB**  
150 mg 2x denne  
Kontinuálne užívanie



Možná redukcia dávky  
100mg 2xd  
50mg 2xd

Možno užívať s jedlom alebo bez jedla  
Kontraindikácie:  
hypersenzitivita na liečivo alebo na ktorúkoľvek pomocnú látku.

Odporúča sa vyhýbať sa grapefruitovej šťave a vyhnúť sa súbežnému užívaniu silných CYP3A4 inhibítorov.

# Hematologické nežiaduce účinky inhibítorov CDK4/6

- CDK4/6i majú **cytostatický efekt** na **prekurzory neutrofilov** v kostnej dreni
- Výsledkom je neutropénia, ktorá je:
  - Rýchlo reverzibilná
  - Vznikajúca mechanizmom: **quiescencie bunkového cyklu** nie apoptózy
  - **Bez poškodenia DNA**: nie je riziko sekundárnej hematologickej malignity
- Je nízka incidencia **febrilnej neutropénie** ( $\leq 1.5\%$ )
- **Nie je kumulatívna toxicita** (incidencia neutropénie nekoreluje s počtom cyklov)
- Pancytopénie sú vzácne, **infekcie nie sú časté**;
- Neutropénia je zvládnuteľná úpravou dávkovania, redukciou dávky (bez ovplyvnenia účinku liečby),

Za hematologické toxicity je zodpovedná prevažne inhibícia CDK 6.

**Abemaciklib** inhibuje viac CDK4 než CDK 6 - a preto **má približne polovičnú incidenciu neutropénií** oproti palbociklibu a ribociklibu

INTERMITENTNÉ DÁVKOVANIE palbociklibu a ribociklibu (3 týždne na liečbe + 1 týždeň bez liečby): umožňuje (s využitím rebound fenoménu) reparáciu krvotvorby

**KONTINUÁLNE DÁVKOVANIE abemaciklibu je umožnené jeho nižšou hematologickou toxicitou**

# Nežiaduce účinky CDK 4/6i v klinických štúdiách fázy 3 v kombinácii s inhibítormi aromatázy

AEs, * %	PALOMA-2 <sup>[1,2]</sup>			MONALEESA-2 <sup>[3,4]</sup>			MONARCH 3 <sup>[5,6]</sup>		
	Palbociklib + Letrozol (n = 444)			Ribociklib + Letrozol (n = 334)			Abemaciklib + NSAI (n = 327)		
	akýkoľvek Gr	Gr 3	Gr 4	akýkoľvek Gr	Gr 3	Gr 4	akýkoľvek Gr	Gr 3	Gr 4
<b>Neutropénia</b>	79,5	<b>56,1</b>	10,4	76,9	52,4	9,6	41,3	<b>19,6</b>	1,5
Predĺženie QTc									
> 60 ms vs BL	NR	NR	NR	3,0	--	--	NR	NR	NR
≥ 1 post-BL > 480ms	NR	NR	NR	3,6	--	--	NR	NR	NR
≥ 1 post-BL > 500ms	NR	NR	NR	0,6	--	--	NR	NR	NR
Gastrointestinálne									
Hnačka	26,1	1,4	0	38,3	2,4	0	81,3	9,5	0
Vracanie	15,5	0,5	0	33,5	3,6	0	28,4	1,2	0
Bolesti brucha	11,3	0,9	0	NR	NR	NR	29,1	1,2	--
Znížená chuť do jedla	14,9	0,7	0	20,7	1,5	0	24,5	1,2	0
Pečeňové testy									
zvýšenie ALT	43	2	< 1	NR	NR	NR	15,6	5,8	< 1
zvýšenie AST	52	3	0	NR	NR	NR	15	3	0
zvýšenie ALT, AST, a/alebo bilirubínu	NR	NR	NR	20,1	8,4	1,8	NR	NR	NR
Únava	37,4	1,8	--	41,3	2,7	0,3	40,1	1,8	--

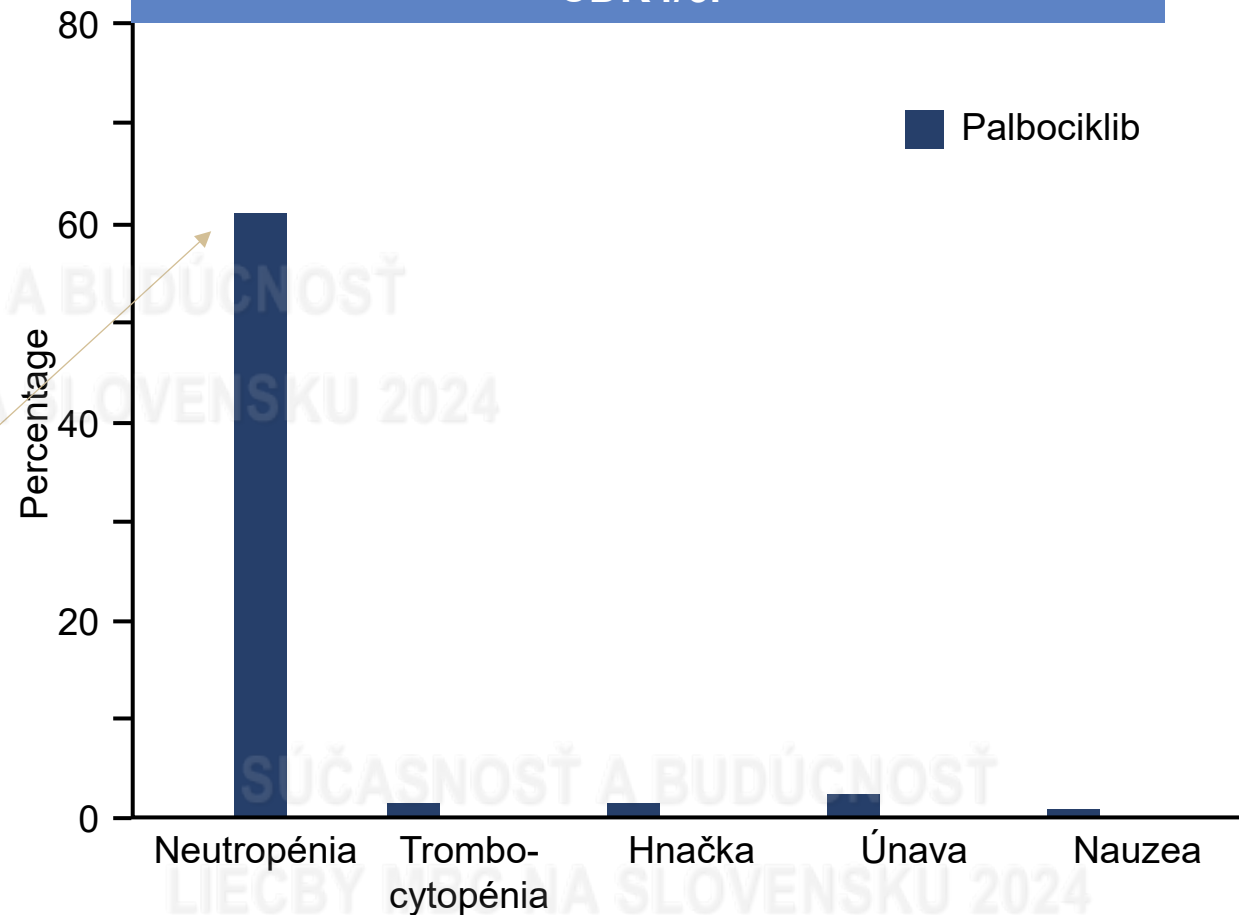
\*AEs z akýchkoľvek príčin pre PALOMA-2 a MONALEESA-2; TEAEs pre MONARCH 3, okrem zvýšenia ALT/AST z akýchkoľvek príčin.

# Rôzne profily toxicít CDK4/6i - palbociklib

AE	Palbociklib
Neutropenia	✓✓✓
Anémia	✓✓
Trombocytopenia	✓
Únava	✓
Hnačka	✓
Nauzea	
Prodĺženie QTc	
Elevácia AST/ALT	
VTE	

Bežné AE, %	Palbociklib (PALOMA-2) <sup>1</sup>	
	Všetky stupne	stupne 3/4
<b>Neutropénia</b>	79.5	<b>66.4</b>
Únava	37.4	1.8
Hnačka	26.1	1.4
Nauzea	35.1	0.2
Anémia	24.1	5.4
Zvracanie	15.5	0.5
Predĺženie QTc	NR	NR

Bežne sa vyskytujúce nežiaduce príhody stupňa 3/4 pozorované v registračných štúdiách CDK4/6i<sup>2</sup>



Poznámka: v prípade absencie priamych porovnávajúcich štúdií nie je možné porovnávať profily toxicít jednotlivých CDK4/6i.

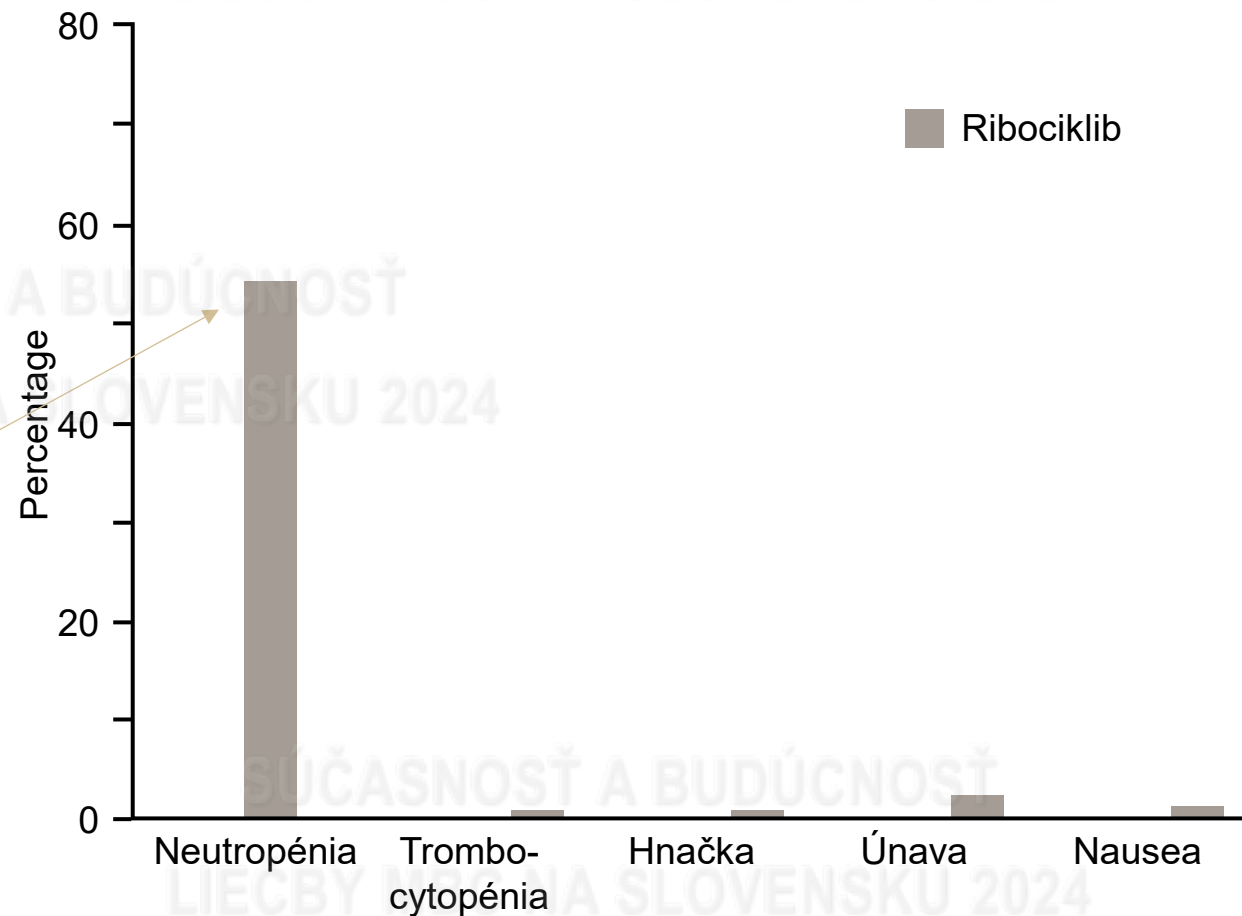
1. Finn RS, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:1925–36. 2. Marra A, Curigliano G. *NPJ Breast Cancer.* 2019;5:27.

# Rôzne profily toxicít CDK4/6i - ribociklib

AE	Ribociklib
Neutropénia	✓✓✓
Anémia	✓✓
Trombocytopénia	
Únava	✓
Hnačka	✓
Nauzea	✓
Prodĺženie QTc	✓
Elevácia AST/ALT	✓
VTE	

Ribociklib (MONALEESA-2) <sup>1</sup>		
Bežné AE, %	All Grades	Grade 3/4
<b>Neutropénia</b>	74.3	<b>59.3</b>
Únava	36.5	2.4
Hnačka	35.0	1.2
Nauzea	51.5	2.4
Anémia	18.6	1.2
Zvracanie	29.3	3.6
Prodĺženie QTc	2.7	0

Bežne sa vyskytujúce nežiadúce príhody stupňa 3/4 pozorované v registračných štúdiách CDK4/6i <sup>2</sup>



Poznámka: v prípade absence prímých srovnávacích štúdií nelze prímou srovnávaním porovnávať profily toxicít jednotlivých CDK4/6i.

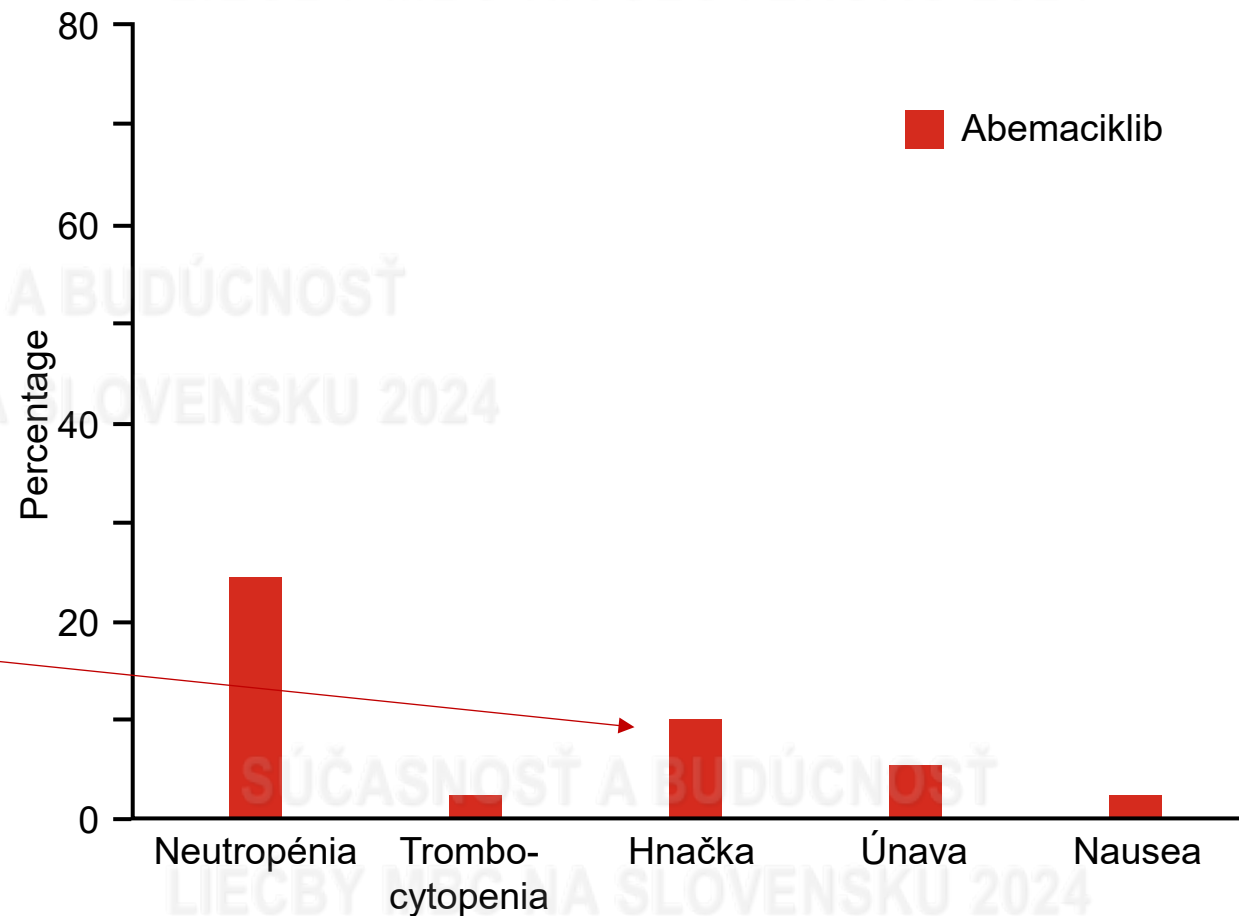
1. Hortobagyi GN, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:1738–48. 2. Marra A, Curigliano G. *NPJ Breast Cancer.* 2019;5:27.

# Rôzne profily toxicít CDK4/6i - abemaciklib

AE	Abemaciklib
Neutropénia	✓✓
Anémia	✓✓
Trombocytopénia	
Únava	✓
Hnačka	✓✓
Nauzea	✓
Prodĺženie QTc	
Elevacia AST/ALT	✓
VTE	✓

Abemaciklib (MONARCH 3) <sup>1</sup>		
Bežné AE, %	All Grades	Grade 3/4
Neutropénia	43.7	23.8
Únava	41.3	1.8
<b>Hnačka</b>	82.3	<b>9.5</b>
Nauzea	41.3	1.2
Anémia	31.5	7.0
Zvracanie	30.3	1.5
Prodĺženie QTc	NR	NR

Bežne sa vyskytujúce nežiaduce príhody stupňa 3/4 pozorované v registračných štúdiách CDK4/6i <sup>2</sup>

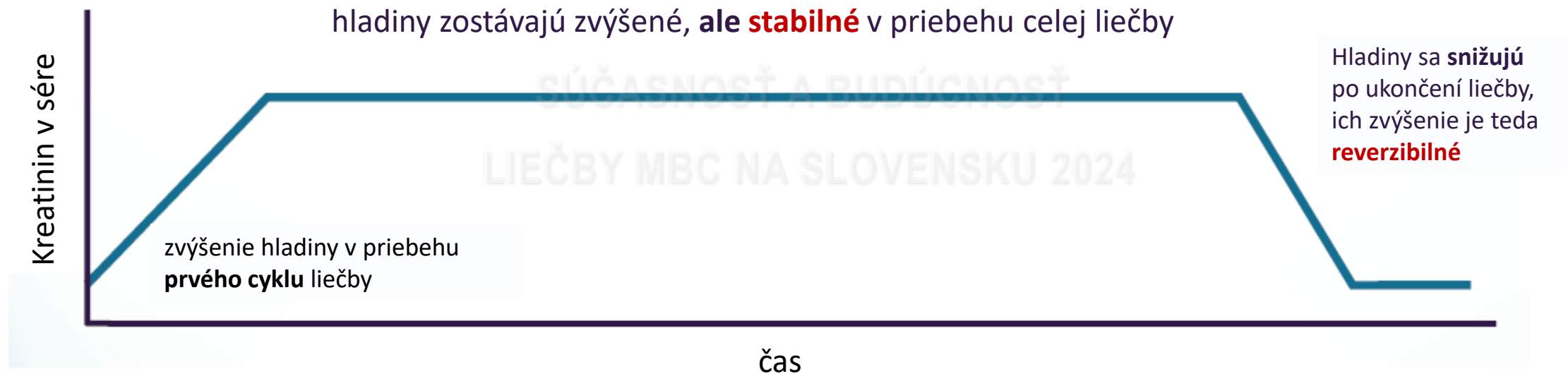


Poznámka: v prípade absencie priamych srovnávacích štúdií nelze přímo srovnávat profily toxicít jednotlivých CDK4/6i.

1. Johnston S, et al. *NPJ Breast Cancer*. 2019;5:5. 2. Marra A, Curigliano G. *NPJ Breast Cancer*. 2019;5:27.

# Abemaciklib stabilne a reverzibilne zvyšuje hladiny kreatinínu v sére bez ovplyvnenia glomerulárnej filtrácie v obličkách

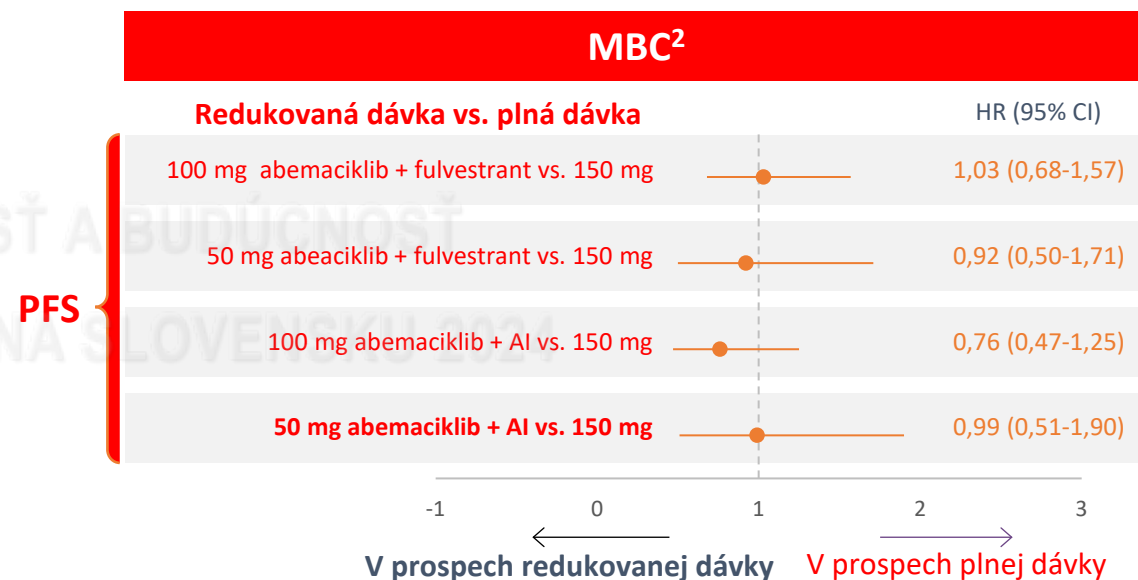
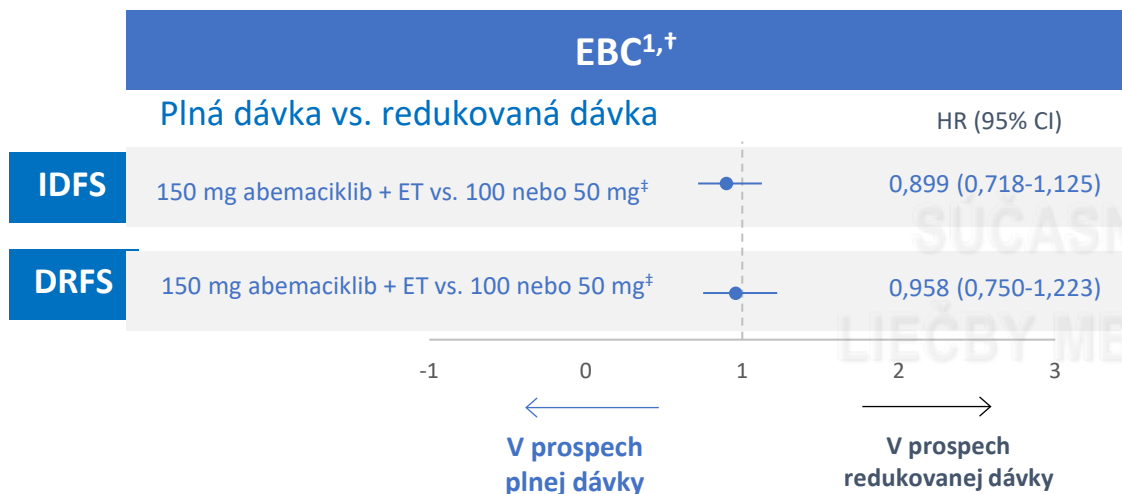
V klinických štúdiách nebolo zvýšenie kreatinínu v sére spojené so zmenami v ostatných markeroch renálnych funkcií, ako napr. hladiny urey, cystatínu C alebo glomerulárnej filtrácie kalkulovanej na základe cystatínu C<sup>1,2</sup>



Zvýšené hladiny kreatinínu v sére (podľa laboratórnych nálezov, všetky stupne závažnosti) boli v štúdiách MONARCH 2 a 3 reportované u 98,3% pacientok v ramenách s abemaciklibom + ET a u 78,4% pacientok v ramenách s placebom + ET<sup>1,2</sup>

# V prípade potreby je možné redukciou dávky CDK 4/6i udržať pacientky/pacientov na liečbe pri zachovanej účinnosti<sup>1,2</sup>

Pri liečbe EBC a v rámci všetkých líníí MBC, zníženie dávky abemaciklibu pomáhalo pacientkam/pacientom zotrvať na liečbe a dosiahnuť prínos podobný ako na plnej dávke.<sup>1,2</sup>



Podobný efekt pozorovaný aj pri redukcii dávky z dôvodu toxicít u palbociklibu alebo ribociklibu<sup>3,4</sup>

Výsledky (MBC/EBC) vychádzali z exploratorných analýz hodnotiacich vplyv zníženia dávky na účinnosť. Tieto analýzy neboli štatisticky podložené ani alfa-kontrolované pre testovanie významnosti. Všimnite si, že priaznivý účinok plnej dávky je uvedený pod hodnotou 1 pre EBC a nad hodnotou 1 pre MBC.

\*Výsledky analýz boli získané na základe časovej závislého Coxova modelu proporcionálneho rizika, ktorý porovnával účinnosť zotrvať na plnej dávke a zníženie dávky na nižšiu úroveň v štúdiách monarchE, MONARCH 2 a MONARCH 3.

†Prezentovaná data sa týkajú kohorty 1 v štúdií monarchE (91 % ITT).

‡Pred ukončením liečby bola povolená až 2 zníženie dávky abemaciklibu (na 100 alebo 50 mg).

AI: inhibitor aromatázy; CI: interval spoľahlivosti; DRFS: prežitie bez vzdialeného relapsu; ET: endokrinná terapia; EBC: včasný karcinóm prsníka; HR: pomer rizík; IDFS: invasive disease-free survival/ prežívanie bez invazívneho ochorenia

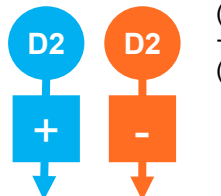
; ITT: zámer liečiť; MBC: metastatický karcinóm prsníka; PFS: prežívanie bez progresie.

1. O'Shaughnessy J et al. Poster presented at ESMO Congress, Madrid, Spain, October 20-24, 2023. 2. Rugo HS et al. Oncologist. 2021;26(1):e53-e65. 3. Zheng J et al Target Oncol 2021; 16: 69-76; 4. Hart L et al. Poster 1017 presented at ASCO 2022.

# Pozor na možné liekové interakcie s CDK4/6i

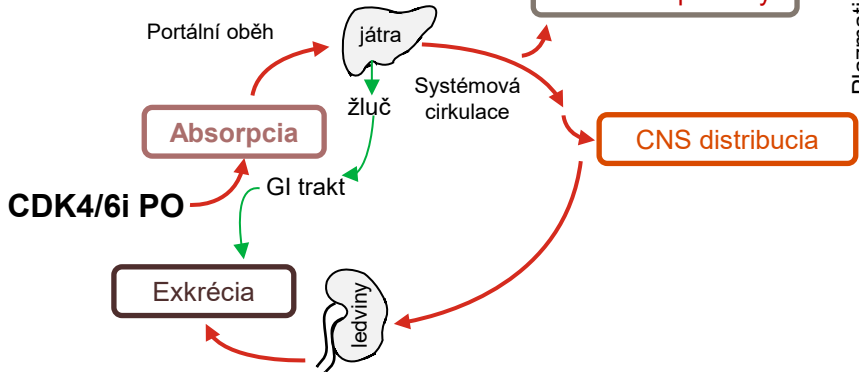
<http://cyclibtool.org>

- CYP3A4 induktory**  
 + antikonvulzíva  
 (např. karbamazepin)  
 + antibiotiká  
 (např. rifampicín)  
 + fytofarmaká  
 (napr. Ľubovník bodkovaný.)
- CYP3A4 inhibítory**  
 + antibiotiká  
 (např. klaritromycín)  
 + antifymykotiká  
 (např., ketoconazol)  
 + potraviny  
 (např. grapefruitová šťáva)

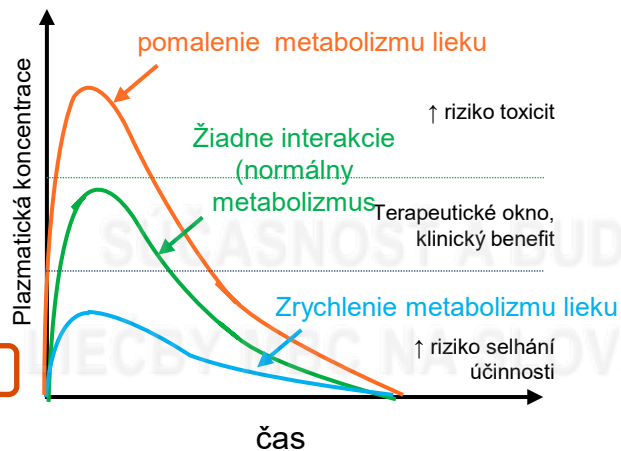


Metabolizmus

Väzba na proteiny



## PK profily a ich dôsledky



Lieková trieda <sup>2</sup>	liečivo
Citlivé substráty CYP3A s úzkým terapeutickým indexom	Midazolam, alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, everolimus, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, tacrolimus
Silné induktory CYP3A	
Antibiotiká	All rifamycin agents (e.g., rifampin, rifabutin, rifapentine)
Antikonvulzíva	Phenytoin, carbamazepine, barbiturates (e.g., phenobarbital)
ostatné	Enzalutamide, Ľubovník bodkovaný
Silné inhibítory CYP3A	
Antibiotiká	Clarithromycin, telithromycin
Antimykotiká	Itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole
Antiretrovirotiká, inhibítory proteáz	Atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir
ostatné	Grapefruit alebo grapefruitová šťáva, nefazodone

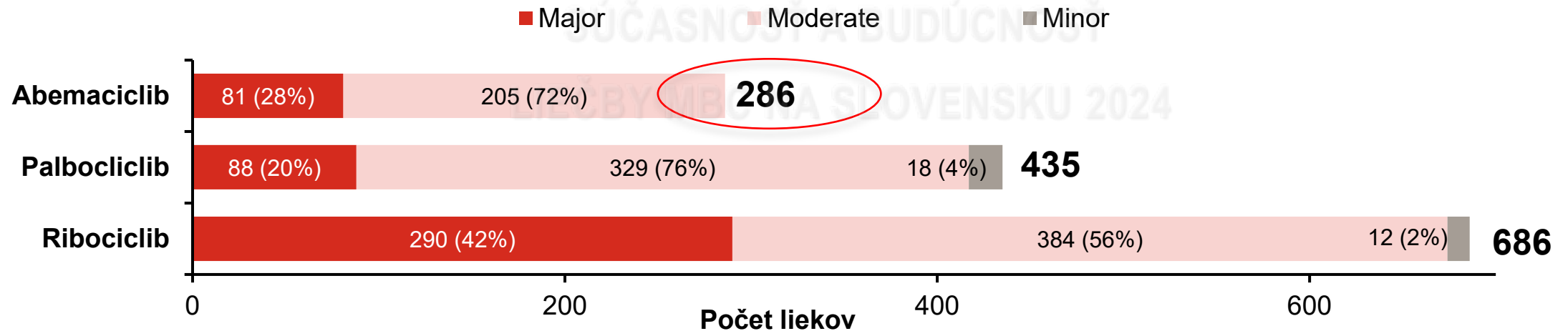
CDK4/6i <sup>1</sup>	CYP3A4 substrát	CYP3A4 induktor	CYP3A4 inhibítor
Palbociklib	★		★ (slabý)
Ribociklib	★		★ (stredný/silný)
Abemaciklib	★		

1. Fogli S, et al. *Cancer Treat Rev.* 2019;74:21–8. 2. Spring LM, et al. *Oncologist.* 2017;22:1039–48.

# Abemaciclib vykazuje najnižší počet liekových interakcií v porovnaní s inými CDK4/6i<sup>1</sup>

Major	Moderate	Minor
<b>Highly clinically significant</b>	<b>Moderately clinically significant</b>	<b>Minimally clinically significant</b>
(vyhnúť sa kombinácii, riziko interakcie prevažuje nad prínosom)	(zvyčajne sa vyhýbajte kombinácii; používajte ho iba za osobitných okolností)	(minimalizovať riziko; posúdiť riziko a zvážiť alternatívny liek, podniknúť kroky na obídenie rizika interakcie a zaviesť plán monitorovania)

## Počet a typ liekových interakcií s CDK4/6i



Zvládanie liečby abemaciclibom v klinickej praxi je podporené významne menším počtom liekových interakcií v porovnaní s inými CDK4/6i.<sup>1</sup>

To sa môže premietnuť do vyššej adherencie pacientov k liečbe.<sup>1</sup>

1. Abemaciclib pharmacology and interactions in the treatment of HR+/HER2- breast cancer: a critical review (sagepub.com)

## Záver

- Jednotlivé inhibítory CDK4/6 sa lišia svojimi preklinickými vlastnosťami, z ktorých vyplývajú aj odlišné charakteristiky v klinickom použití, vrátane rozdielnych profilov toxicity a z toho vyplývajúcich požiadaviek na monitoring liečby
- Vo všeobecnosti sa jedná o toxicity, ktoré sú vo väčšine prípadov zvládnuteľné symptomatickou liečbou, dočasným vysadením, prípadne redukciou dávky
- Redukcia dávky z dôvodu toxicity neovplyvňuje účinnosť liečby
- Dôležité je vždy myslieť na prípadné liekové interakcie
- Pri správnom monitoringu a prípadne individuálnej titracii dávky sú inhibítory CDK4/6 relatívne bezpečnou a dobre tolerovanou liekovou skupinou.

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ  
LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

S.O.S.  
Slovenská  
onkologická  
spoločnosť



# SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ LIEČBY MBC NA SLOVENSKU

26.-27.09.2024

HOTEL PARTIZÁN, TÁLE

## Ďakujem za pozornosť

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ  
LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ  
LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024



SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ  
LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024