

# SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ LIEČBY MBC NA SLOVENSKU

26.-27.09.2024

HOTEL PARTIZÁN, TÁLE



## Manažment nežiaducich udalostí počas liečby konjugátmi protilátka–liek

(anti-HER2 preparáty)



MUDr. Bibiána Vertáková K rakovská, PhD.

# Vyhlásenie o konflikte záujmov autora



- Nemám potenciálny konflikt záujmov  
 Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	Gilead, Novartis, Pfizer
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	Gilead, Novartis, Eli Lilly, Astra Zeneca
Prednášajúci	Astra Zeneca, Eli Lilly, Novartis, Gilead, Roche, MSD
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	Astra Zeneca, Eli Lilly, Novartis, Gilead, Roche, MSD
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

Podľa UEMS (upravené v zmysle slovenskej legislatívy)

Účelom prednášky nie je reklama liekov. Jej účelom je výlučne zdieľanie výsledkov klinických štúdií, výmena skúseností z klinickej praxe a podpora odbornej medicínskej diskusie.

Prezentácia je podporená spoločnosťou AstraZeneca.

Spoločnosť nezasahovala do odborného obsahu a štruktúry s výnimkou overenia súladu obsahu s požiadavkami legislatívy.

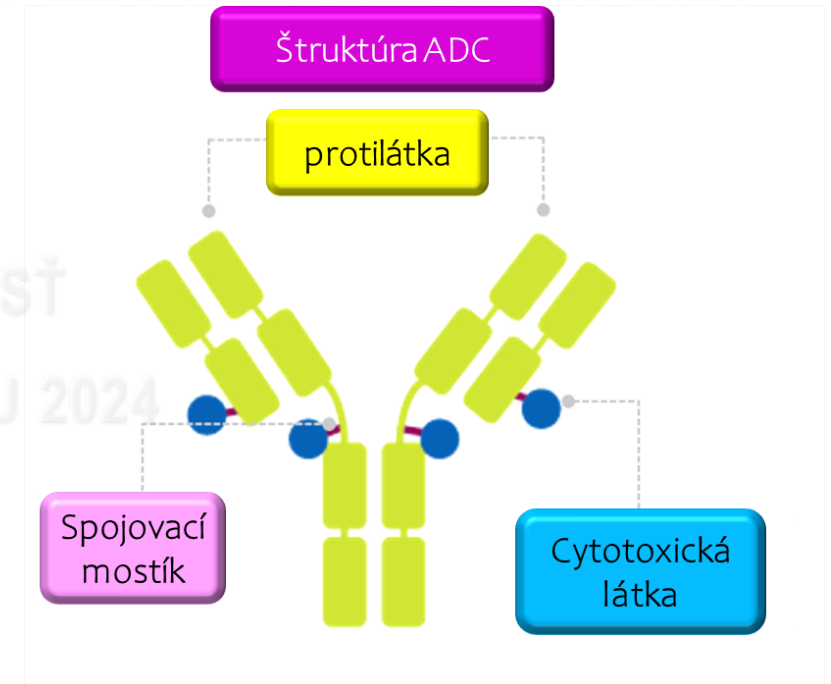
## „ANTIBODY-DRUG conjugates“: definícia nových liekov

Nová trieda liekov: KONJUGÁT = JEDNA MOLEKULA

monoklonová Ab voči špecifickému Ag *pripojená spojovacím mostíkom* k liečivu – silnej cytotoxickej nálože

Napriek rozsiahlym rozdielom v štruktúre majú ADC tri kľúčové prvky:

- **Monoklonová protilátka** (špecifická voči Ag na nádorovej bunke)  
je špecifický nosič pre cytostatikum
- **Spojovací mostík – linker**
- **Cytotoxická látka (payload/nálož)**



Štruktúra má **výhodu SELEKTIVITY** protilátky a **PROTINÁDOROVÉHO EFEKTU** cytostatickej nálože

CIEL': dodanie čo najvyššej možnej dávky cytostatika priamo do rakovinovej bunky so súčasnou snahou o šetrenie nenádorových tkanív

# ADC: antibody-drug conjugate / konjugáty protilátka-cytostatikum

- nejedná sa len o chemoterapiu alebo len o cielenú terapiu
- komplexná kombinácia týchto dvoch liečebných modalít → tzv. „cielená chemoterapia“

ADC “bonus“ → protinádorový účinok mAb

+ inhibícia onkogénnych signálnych dráh

+ zvýšenie protinádorovej imunity pomocou indukcie od protilátky závislej bunkovej cytotoxicity

- najrýchlejšie rastúca triedu liekov v onkológii
- rýchlorastúci podiel pacientov liečených s ADC
- rozširovanie indikácií na podanie ADC → z paliácie do adjuvancie  
→ z monoterapie do kombinovanej liečby
- navrhnuté s cieľom rozšírenia terapeutických indexov konvenčných chemoterapií

**CIEL'** ➤ dosiahnuť cielené/presné dodanie nižšej koncentrácie vysokocytotoxických molekúl priamo do nádorového tkaniva = vysoká efektivita s očakávaním nižšieho výskytu NU

# ADC: antibody-drug conjugate / konjugáty protilátka-cytostatikum

Spektrum NU

Profil toxicity podobný cytostatiku,  
ktoré obsahujú

Profil väčšiny NU súvisiacich s podaním ADC **zostáva podobný** bezpečnostnému profilu cytotoxickej nálože

Incidencia  
NU

Závažnosť  
NU

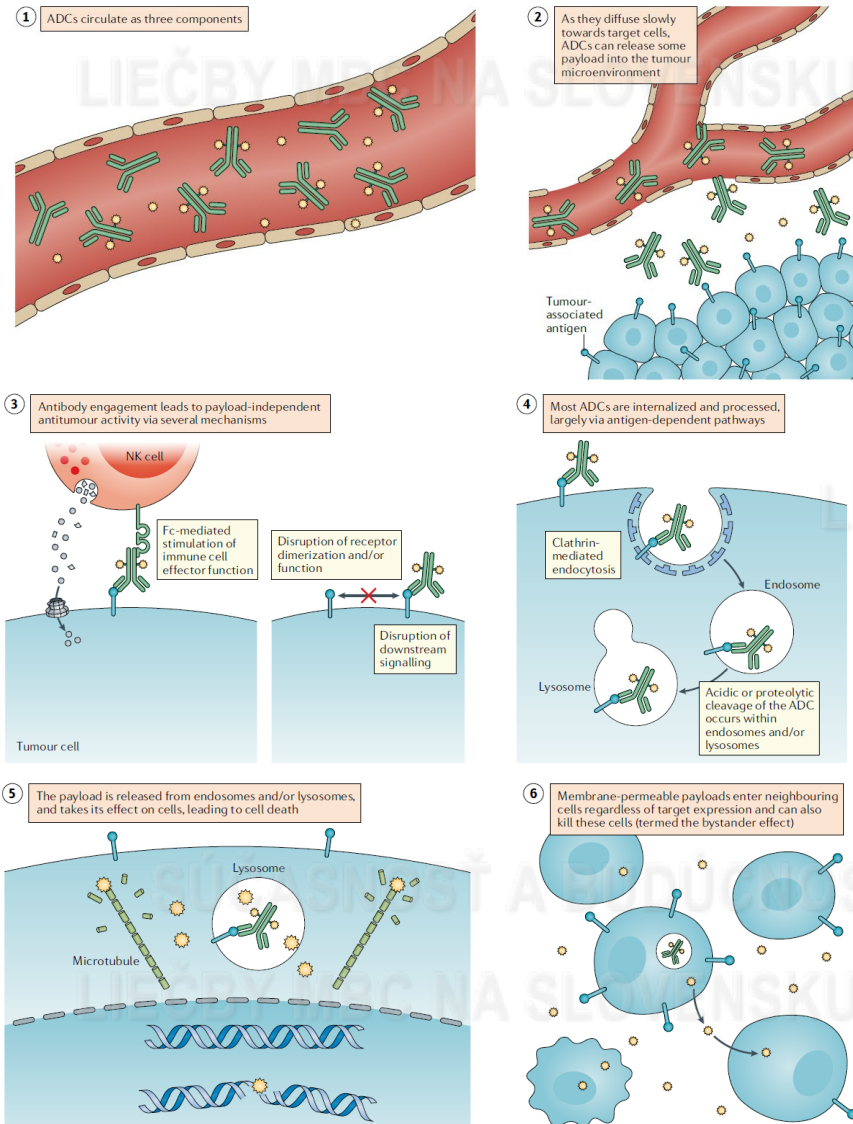
Metaanalýza 169 klinických štúdií:

- výskyt NU súvisiacich s liečbou ADC u > 90 % pacientov (vrátane NU stupeň  $\geq 3$  u 40 %), s rozsiahlou variabilitou typov toxicít a ich výskytom v závislosti od špecifického zloženia konjugátu
- väčšina ADC je zaťažená tzv. **OFF-TARGET** toxicitou („mimo cieľa“, necielenou), ktorá sa podobá toxicite cytostatika, ako aj tzv. **ON-TARGET** (cielenou) toxicitou s doteraz nejednoznačne vysvetlenými mechanizmami toxicita môže byť pomerne závažná
- rýchly rozvoj klinických indikácií ADC = zvýšené úsilie na zlepšenie ich bezpečnosti

Prečo dochádza  
k rozvoju nežiaducich udalostí?

Každá zložka ADC (mAb, linker, cytostatikum) ovplyvňuje toxicitu lieku

# Mechanizmy pôsobenia ADC – príčina toxicity



- veľká molekulová veľkosť ADC ↔ intravenózne podanie
- ADC v cirkulácii by mali byť neporušené a cytotoxická nálož uvoľnená len v cieľovej bunke resp. v jej tesnej blízkosti

- cirkulácia v krvnom riečisku ako dynamická zmes

➤ intaktné ADC (> 90 % zloženia)

➤ nekonjugované liečivo (alebo liečivo-linker)

➤ disociovaná mAb

- do nádorových buniek prenikne len obmedzená frakcia liečiva

→ potreba použiť silné cytotoxické látky

- Nádorové mikroprostredie:

→ väzba ADC na Ag-špecifickú rakovinovú bunku

→ internalizácia ADC => uvoľnenie účinnej látky chemickým alebo enzymatickým štiepením v lyzozómoch

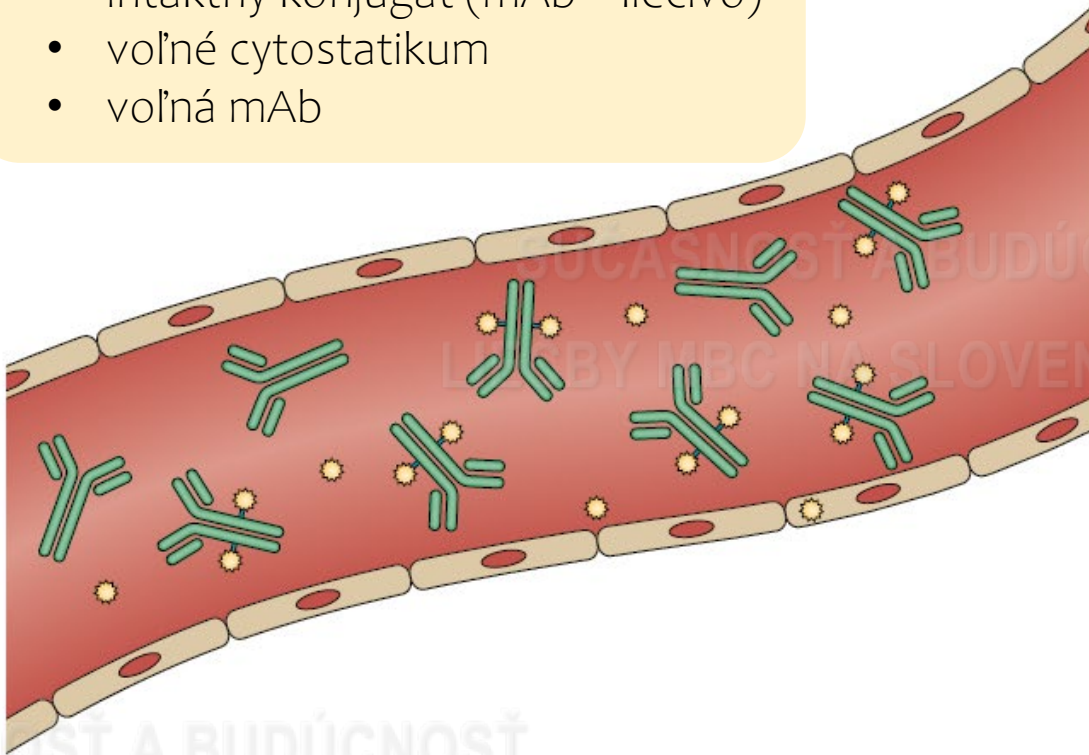
→ smrť cieľovej bunky

# Mechanizmy pôsobenia ADC – príčina toxicity

1.

ADC v cirkulácii - 3 formy:

- intaktný konjugát (mAb – liečivo)
- voľné cytostatikum
- voľná mAb

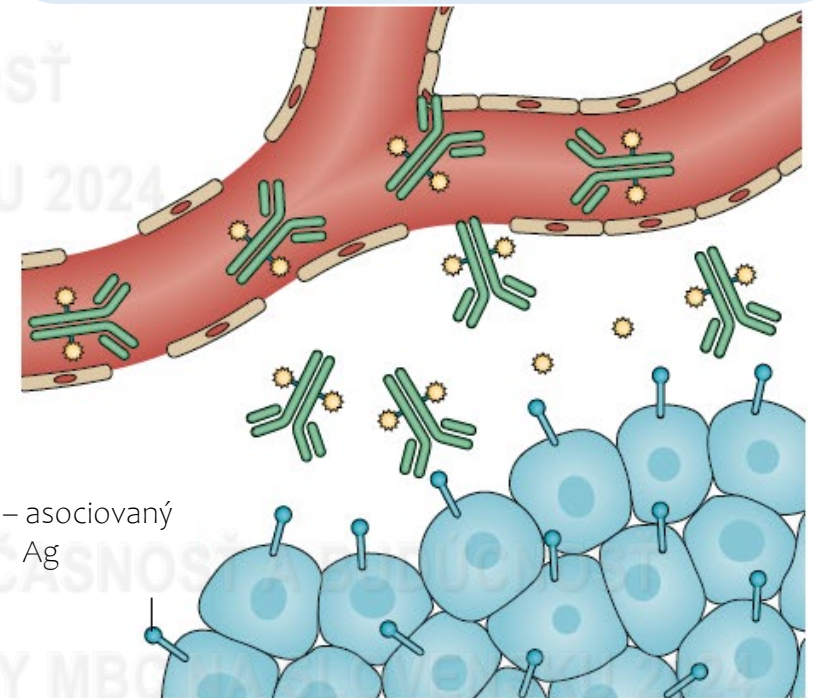


Cieľ na zníženie toxicity:

→ čo najväčšia frakcia intaktného konjugátu

2.

Uvoľnenie určitého množstva cytostatika do nádorového mikroprostredia nastáva ešte pred naviazaním mAb na Ag na nádorovej bunke

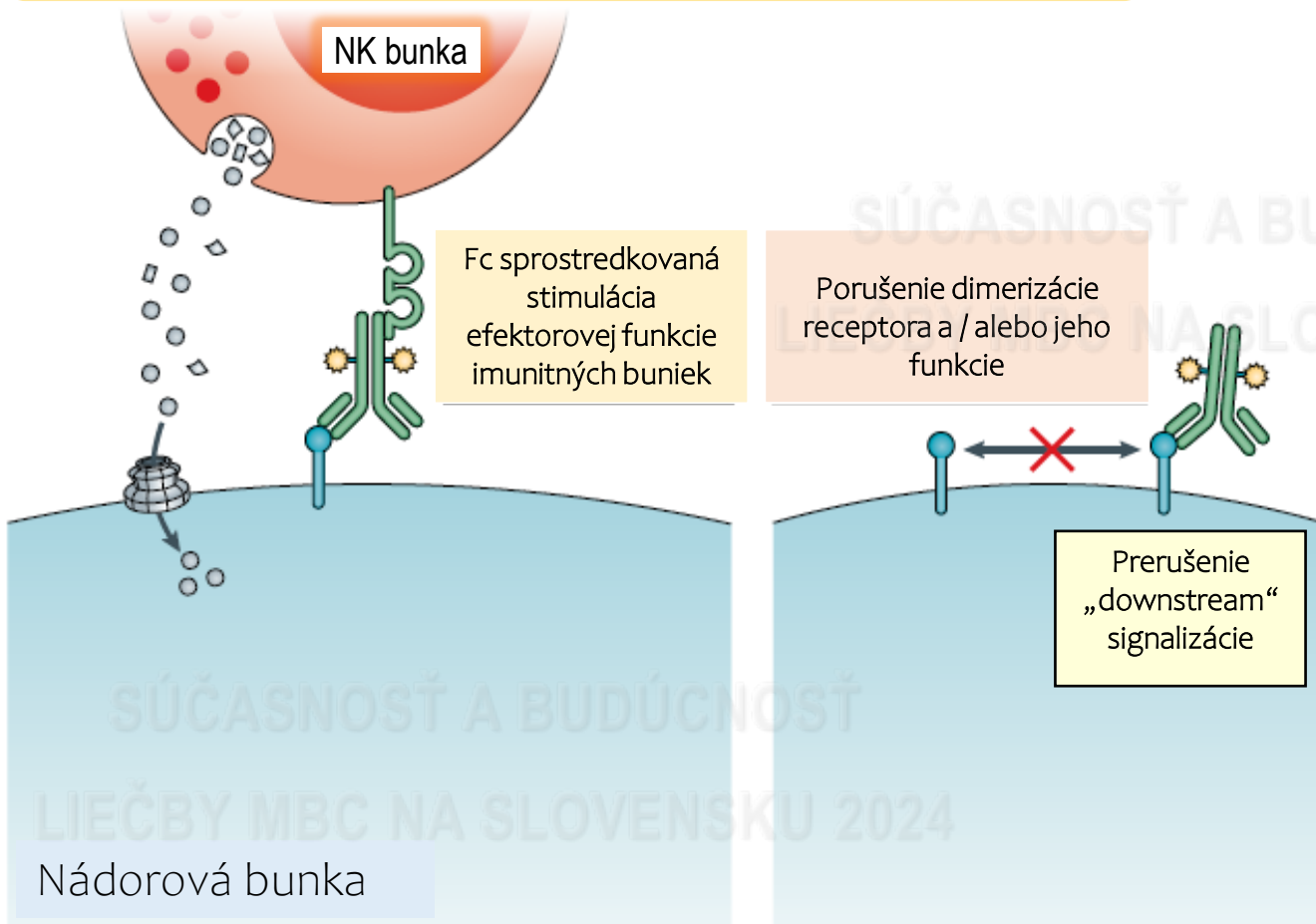


Tumor – asociovaný  
Ag

# Mechanizmy pôsobenia ADC – príčina toxicity

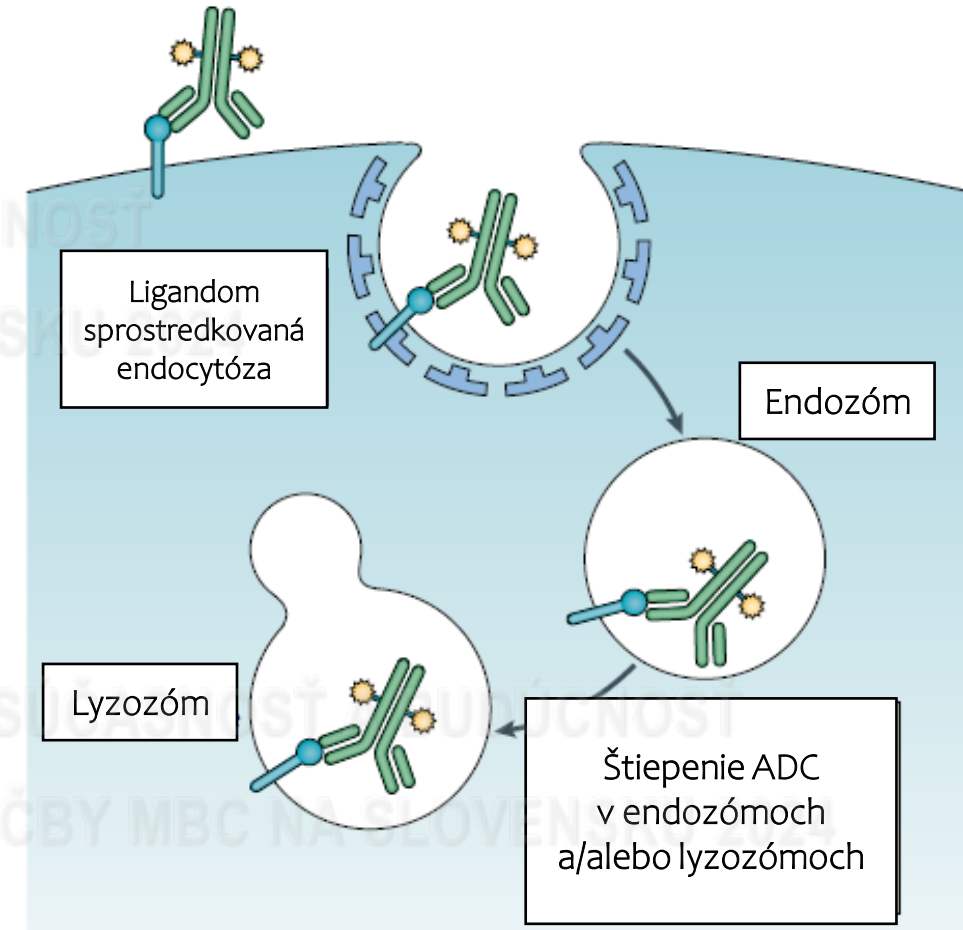
## 3.

Väzbe mAb na nádorovú bunku → protinádorové účinky mAb



## 4.

Internalizácia a degradácia/rozklad ADC v lyzozómoch/endozómoch



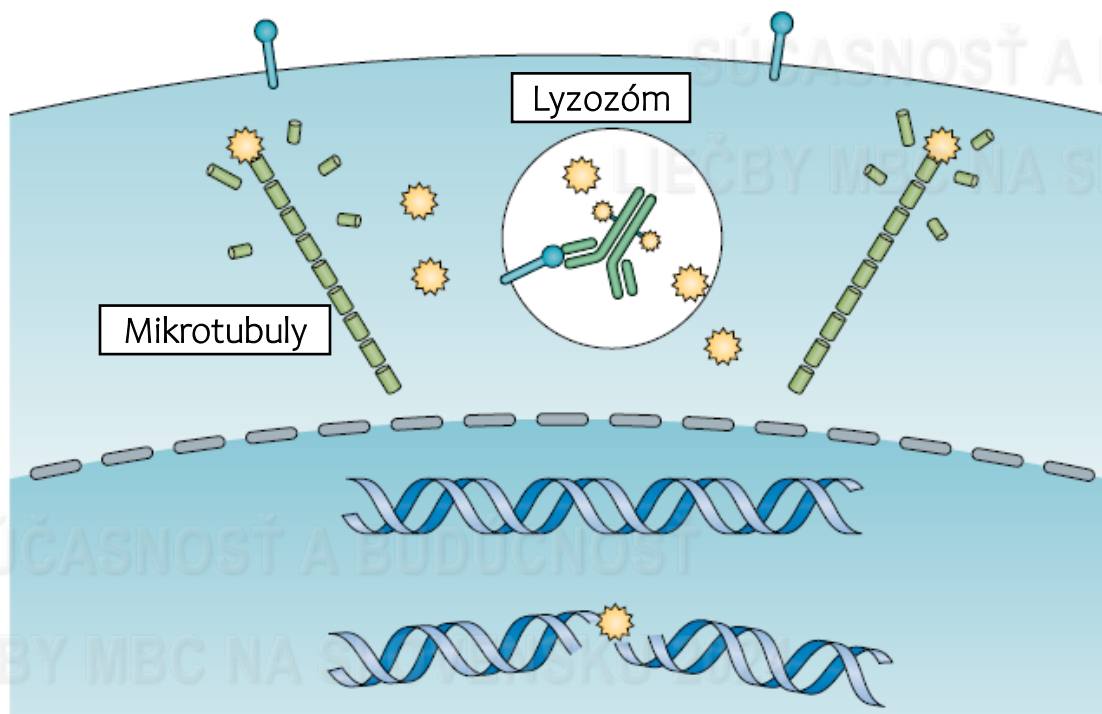
## Mechanizmy pôsobenia ADC – príčina toxicity

5.

Voľné cytostatikum zabíja bunku

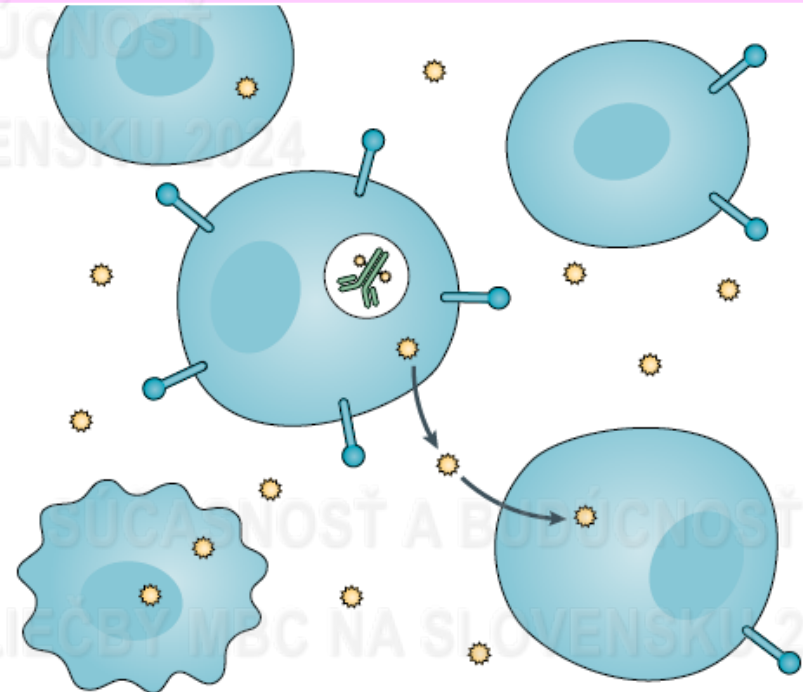
Cytostatikum po uvoľnení z väzby preniká:

- do cytoplazmy a do jadra bunky
- cez bunkovú membránu mimo bunky

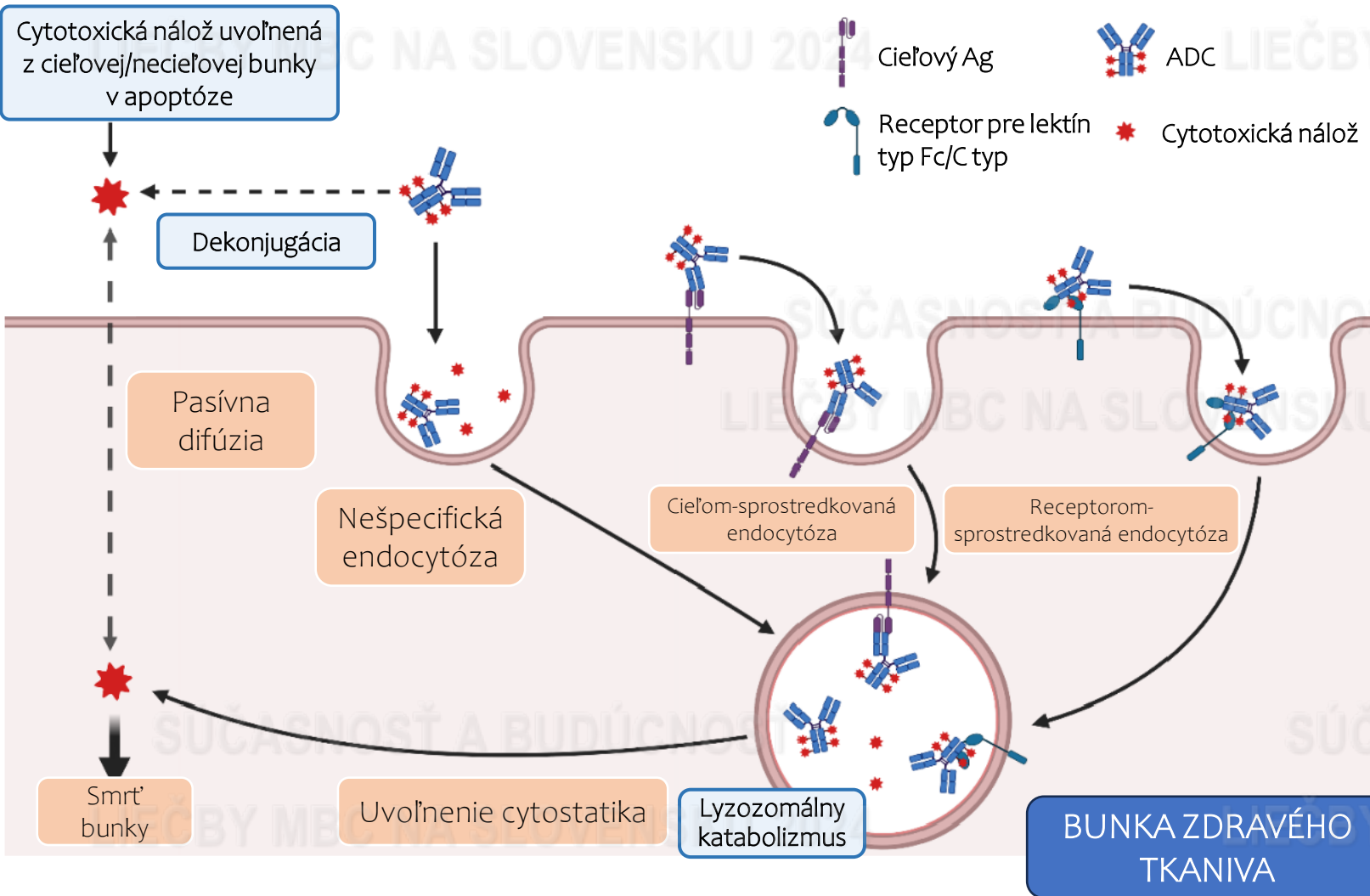


6.

BYSTANDER efekt – prechod „nespotrebovaného“ cytostatika cez bunkovú membránu z cieľovej bunky nešpecificky do susediacich buniek – prínos u nádorov s heterogénnou expresiou cieľového Ag

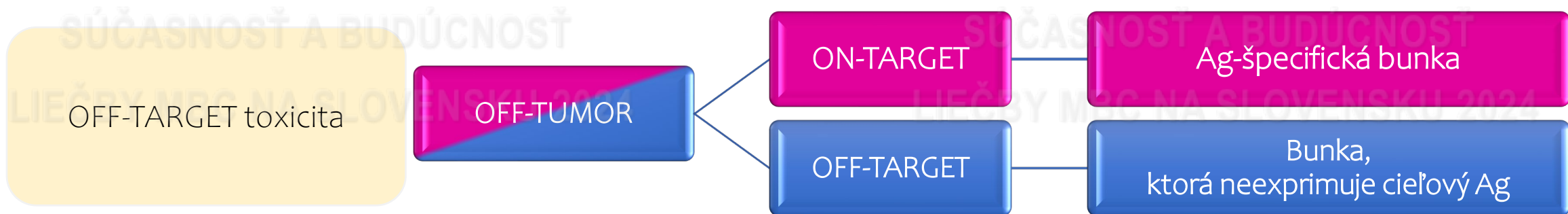


# Mechanizmy pôsobenia ADC – BUNKY ZDRAVÝCH TKANÍV – príčina toxicity



- absorpcia intaktných ADC prostredníctvom nešpecifickej endocytózy alebo prostredníctvom internalizácie po naviazaní na cieľový Ag alebo na Fc/Ctyp lektínové receptory
- vstup uvoľneného cytostatika do okolitých buniek pasívnou difúziou alebo nešpecifickou endocytózou

# Mechanizmy pôsobenia ADC – BUNKY ZDRAVÝCH TKANÍV – príčina toxicity



## OFF-TUMOR, ON-TARGET toxicita: pôsobenie na cieľ, cieľ je však mimo nádoru

- vyplývajúca zo spojenia mAb s príbuzným Ag lokalizovaným na nenádorových bunkách v zdravom tkanive
- napr. kardiotoxicita pri T-DM1 alebo T-DXd do značnej miery súvisí s cieľovými a mimonádorovými účinkami trastuzumabu

## OFF-TUMOR, OFF-TARGET toxicita: nezávisí od prítomnosti Ag na bunke - pôsobenie mimo cieľa a mimo tumor

- dominujú profilu toxicity, čo často vedie k profilu NU, ktorý sa podobá toxicite cytostatika, ktoré je naviazané v ADC  
ADC s naviazaným derivátom maytanzínu: napr. T-DM1 (entamzín), ktorý pôsobí antimitoticky ovplyvnením mikrotubulov
- hepatotoxicita a trombocytopenia (celkovo ~ u 30% pacientov s Ca prsníka liečených T-DM1)  
ADC s naviazaným inhibítorom topoizomerázy I (deriváty kamptotecínu) napr. SN-38, alebo deruxtekan (DXd)
- alopecia, hnačka a neutropenia (výskyt akéhokoľvek stupňa u >50 % pacientov)

# Mechanizmy pôsobenia ADC – BUNKY ZDRAVÝCH TKANÍV – príčina toxicity

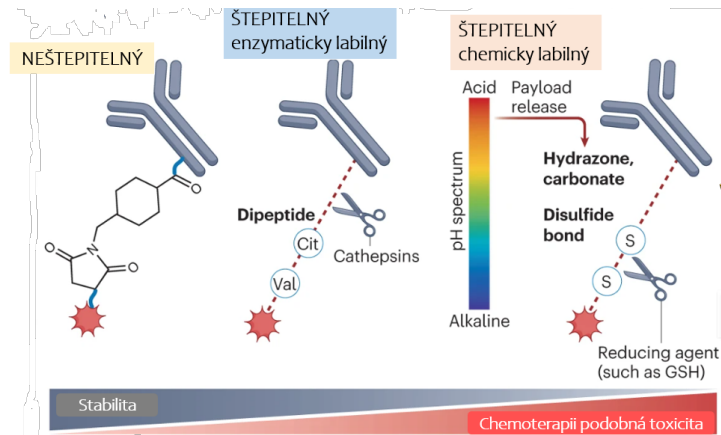
## Očakávanie od ADCs:

- Zvýšenie selektivity CHT (ON-TARGET, ON-SITE) ↔ zníženie OFF-TARGET efektu cytostatika  
→ rozšírenie terapeutického indexu
- Predpoklad:
  - len ~ 0,1% podanej dávky ADC je dodané priamo do cieľových nádorových buniek
  - kritický determinant terapeutického indexu ADC → ON-TARGET toxicita v tkanivách s určitým stupňom expresie cieľového Ag a rozdielna expresia tohto cieľa v rakovinových bunkách oproti v zdravým tkanivám
- Klinické skúsenosti
  - toxicita obmedzujúca dávku (DLT) je len zriedka spôsobená ON-TARGET toxicitou v zdravých tkanivách
- Aktuálne:
  - väčšina toxicity ADC sa týka OFF-TARGET (mimo tumoru, mimo cieľa) dodania cytostatika do zdravých tkanív a je kritickou pre toleranciu ADC a v konečnom dôsledku aj dávku limitujúcim faktorom

# Potenciálne mechanizmy a príčiny toxicity ADCs

Každá zložka ADC (mAb, linker, cytostatikum) ovplyvňuje toxicitu lieku

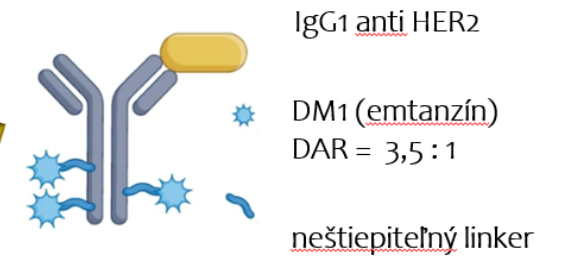
## LINKER / MOSTÍK



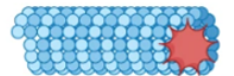
## Konjugát – intaktný ADC

## CYTOSTATIKUM / NÁLOŽ / PAYLOAD

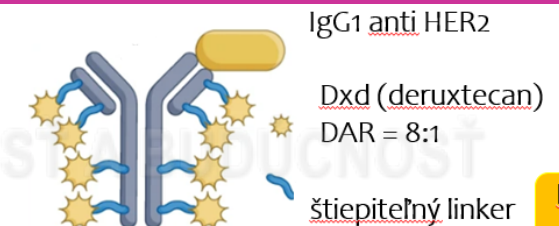
### TRASTUZUMAB EMTANZIN: T-DM1



MECHANIZMUS ÚČINKU:  
Inhibitor mikrotubulov



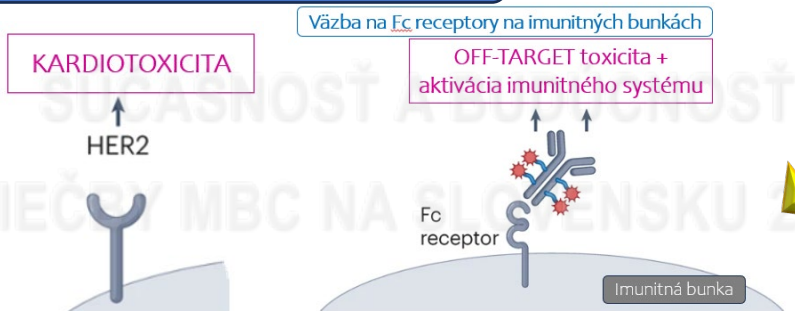
### TRASTUZUMAB DERUXTEKAN: T-DXd



MECHANIZMUS ÚČINKU:  
Inhibitor Topoizomerázy I



## PROTILÁTKA



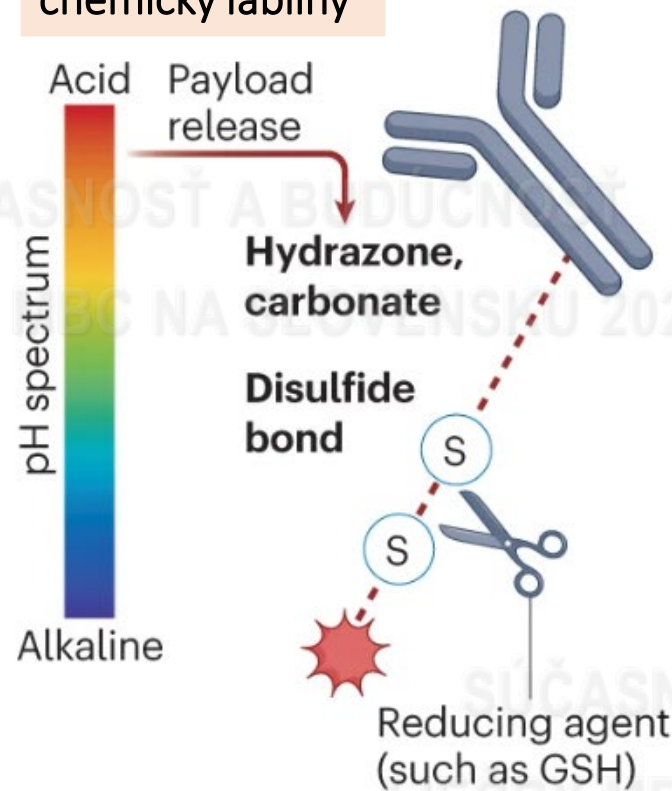
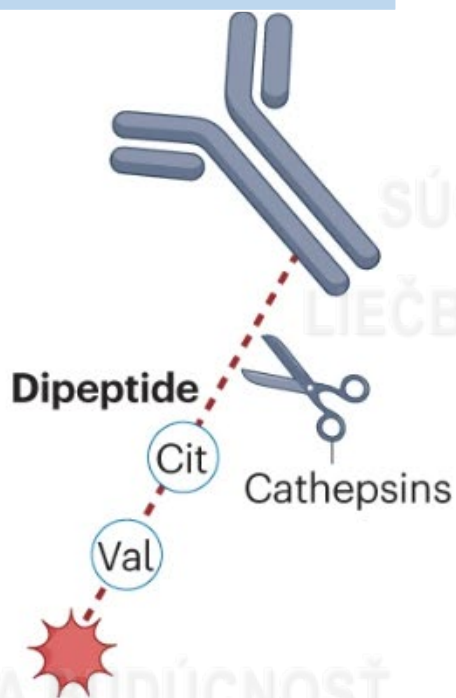
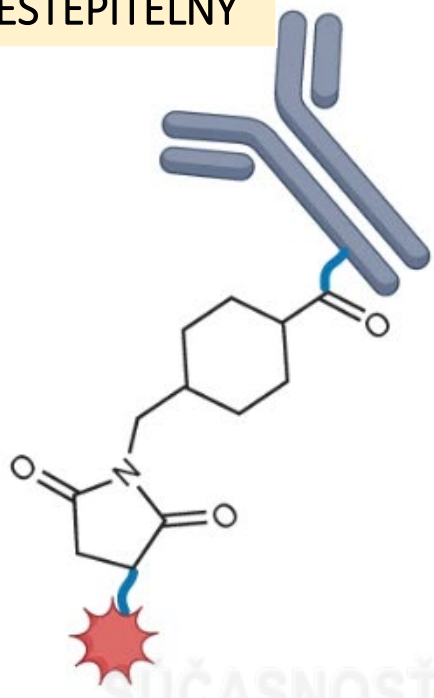
# Potenciálne mechanizmy a príčiny toxicity ADCs

## Stabilita linkera

ŠTEPITEĽNÝ  
enzymaticky labilný

ŠTEPITEĽNÝ  
chemicky labilný

NEŠTEPITEĽNÝ



## Ideálny linker:

- dostatočne stabilný na dodanie cytostatika na miesto určenia
- dostatočne labilný na uvoľnenie adekvátneho množstva cytostatika do cieľa alebo jeho okolia
- snaha o rovnováhu v schopnosti uvoľniť, ako aj viazať cytostatikum – prevencia neúmyselnej toxicity

Stabilita

Chemoterapii podobná toxicita

# Potenciálne mechanizmy a príčiny toxicity ADCs: stabilita linkera

## NEŠTIEPITEĽNÉ LINKERY: napr. T-DM1

vyššia stabilita v plazme, vyžadujú úplné intracelulárne proteolytické uvoľnenie ADC na získanie cytotoxických aktívnych metabolitov + tieto metabolity vykazujú nízku permeabilitu cez bunkové membrány

môžu viesť k predĺženej cirkulácii intaktného ADC, pričom cytostatikum sa uvoľní neskôr a na rôznych miestach tela mimo obehu

ADC s neštiepiteľnými linkerami (T-DM1) majú vyššiu stabilitu a priaznivejší profil toxicity, ale spravidla nižšiu efektivitu

vykazujú priaznivejšiu znášanlivosť, pravdepodobne v dôsledku zníženej OFF-TARGET/ mimocielevej toxicity

## ŠTIEPITEĽNÉ LINKERY: napr. T-DXd

obsahujú chemické alebo enzymatické labilné štruktúry, schopné za špecifických podmienok uvoľniť cytostatikum naviazané v ADC viacerými mechanizmami – rýchle štiepenie v cieľovom mieste

často hydrolyzované v plazme značnou rýchlosťou, čo vedie k predčasnému uvoľneniu cytostatika v extratumorových kompartmentoch - „voľné“ cytostatikum je rýchlo distribuované v systémovej cirkulácii

ADC so štiepiteľnými linkerami (T-DXd) majú spravidla vyššiu efektivitu (aj v dôsledku BYSTANDER efektu), ale aj vyššiu toxicitu

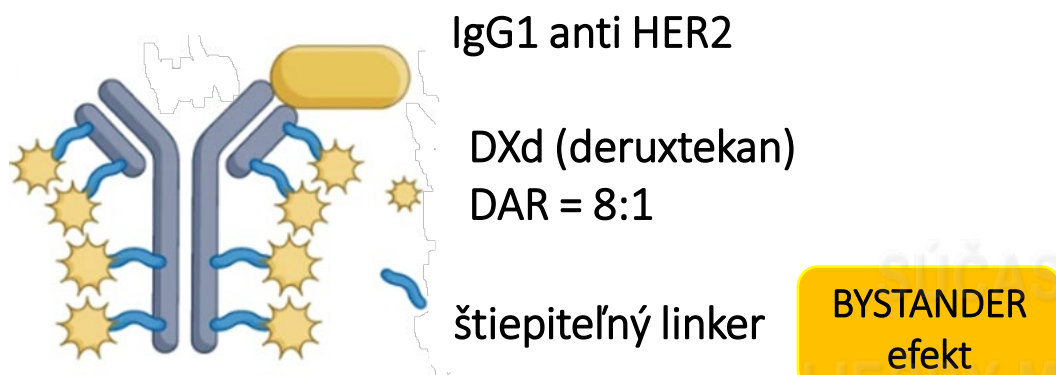
skoršie uvoľnenie cytostatika do obehu a jeho vyššia vrcholová koncentrácia a tým aj vyšší výskyt typických toxicít súvisiacich s chemoterapiou

ADC s lipofilným cytostatikom a štiepiteľnými linkerami, ktoré tvoria viac ako 80 % v súčasnosti schválených ADC, sú preferovanou voľbou na liečbu nádorov spojených s heterogénnou expresiou Ag

# Potenciálne mechanizmy a príčiny toxicity ADCs: PAYLOAD / nálož cytostatika

## TRASTUZUMAB DERUXTEKAN: T-DXd

### ZLOŽENIE:



### MECHANIZMUS ÚČINKU:

Inhibítor Topoizomerázy I



**CIEĽ:** antiHER2

**DÁVKA:** 5,4 mg/kg á 21 dní iv

Najčastejšie a najzávažnejšie NU:

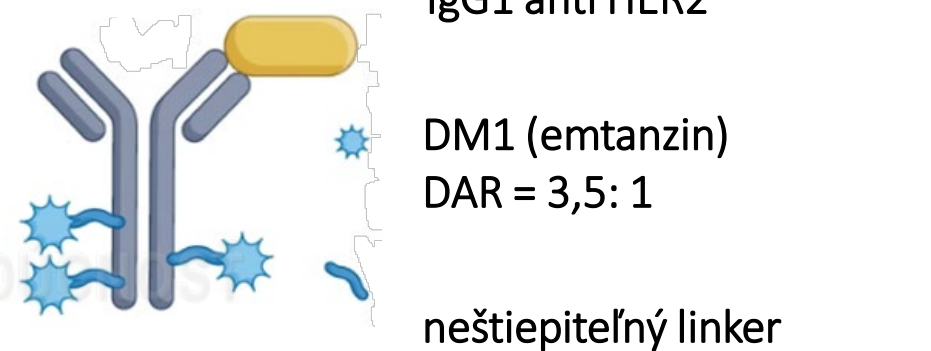
Nevôľnosť a vracanie

Cytopénie, Alopécia

ILD

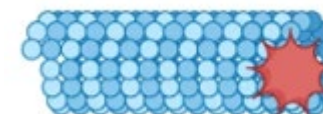
## TRASTUZUMAB EMTANZIN: T-DM1

### ZLOŽENIE:



### MECHANIZMUS ÚČINKU:

Inhibítor mikrotubulov



**CIEĽ:** antiHER2

**DÁVKA:** 3,6 mg/kg á 21 dní iv

Najčastejšie a najzávažnejšie NU:

Trombocytopénia

Hepatotoxicita

Periférna neuropatia

# Potenciálne mechanizmy a príčiny toxicity ADCs

## PAYLOAD / nálož cytostatika

- Hydrofóbnejšie / lipofilné cytostatiká (napr. deriváty exatekanu)  
→ internalizácia → intracelulárna dekonjugácia → difundácia mimo cieľových buniek
  - ↑↑↑ permeabilita cez plazmatické membrány → efektívny prestup cytostatika do necieľových buniek → potenciálny vznik nežiaducej cytotoxicity
- **BYSTANDER EFEKT** - účinok „zabíjania okoloidúcich“ bez expresie špecifického Ag  
→ predpoklad zvyšovania protinádorovej aktivity určitých ADC
- zvýšená účinnosť a zabíjanie rakovinových buniek v nádoroch s obmedzenou alebo heterogénnou expresiou špecifického cieľového Ag
- **ALE !!! Predstavuje aj významný determinant toxicity:**  
uvoľnené liečivo môže tiež vstúpiť aj do susedných nemalígnych buniek prostredníctvom pasívnej difúzie alebo sprostredkovaním transportérom – čo môže viesť k cytotoxicite mimo cieľa („OFF-TARGET“)  
??? efekt na imunosupresívne bunky nádorového mikroprostredia ??? neželaný pozitívny efekt ???

# Potenciálne mechanizmy a príčiny toxicity ADCs: PROTILÁTKA

## Toxicity súvisiace s mAb vo všeobecnosti nedominujú profilu nepriaznivých účinkov ADC

### ON-TARGET / OFF-TUMOR

- väzba mAb na špecifický Ag exprimovaný na cieľových rakovinových bunkách
- efekt mAb = protinádorové účinky mAb
  - inhibícia onkogénnych signálnych dráh
  - ↑↑↑ protinádorová imunita prostredníctvom indukcie od protilátky závislej bunkovej cytotoxicity

### KARDIOTOXICITA

↑  
HER2



IgG1 protilátky (trastuzumab)

- polčas v sére 21 dní
- vysoká avidita k Fc gama receptoru

### OFF-TARGET / OFF-TUMOR

- mAb zložka ADC viest' aj k toxicite prostredníctvom interakcií cez Fc domény (receptorom sprostredkované vychytávanie)
  - FcγR exprimované bunkami imunitného systému alebo iných nemalígnych bunkách v TME

Väzba na Fc receptory na imunitných bunkách

OFF-TARGET toxicita + aktivácia imunitného systému

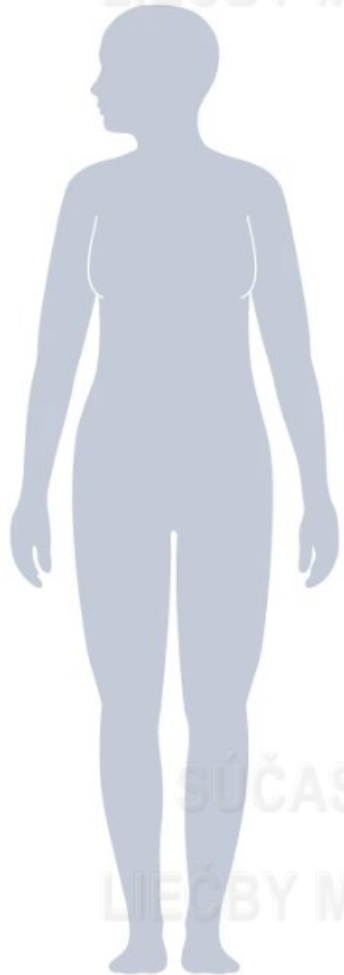
↑ ↑  
Fc receptor



Imunitná bunka

# Potenciálne mechanizmy a príčiny toxicity ADCs: FAKTORY SÚVISIACE S PACIENTOM

- relevantný stupeň heterogenity existuje aj v spektre a stupni NU vyskytujúcich sa u rôznych pacientov, ktorí dostávajú rovnaký ADC → ovplyvnenie farmakokinetiky, farmakodynamiky a metabolizmu



základná funkcia orgánov

- zhoršená východisková funkcia obličiek a nižšia východisková saturácia  $O_2$  → vyššie riziko pľúcnej toxicity
- zhoršená funkcia pečene → zvýšená úroveň expozície uvoľnenej cytotoxickej nálož

prítomnosť komorbidít

polymorfizmy v enzýmoch zapojených do metabolizmu ADC alebo ich katabolitov

môžu viesť k zvýšenej toxicite (napr. polymorfizmus v UGT1A1)

telesná stavba

možný vplyv na metabolizmus ADC → ovplyvnenie a variabilita profilu toxicity (napr. zmeny telesnej hmotnosti a zmeny koncentrácie ALB ovplyvňujú PK T-DM1, T-DXd)

telesná hmotnosť

etnicita

Ázijská rasa ↔ 20 % zvýšenie priemernej koncentrácie T-DXd v sére vs. iné rasy → možné vysvetlenie vyššieho výskytu ILD

# Potenciálne mechanizmy a príčiny toxicity ADCs: FAKTORY SÚVISIACE S PACIENTOM

- relevantný stupeň heterogenity existuje aj v spektre a stupni NU vyskytujúcich sa u rôznych pacientov, ktorí dostávajú rovnaký ADC → ovplyvnenie farmakokinetiky, farmakodynamiky a metabolizmu

základná funkcia orgánov

- zhoršená východisková funkcia obličiek a nižšia východisková saturácia O<sub>2</sub> → vyššie riziko pľúcnej toxicity
- zhoršená funkcia pečene

## IDENTIFIKÁCIA PACIENTOV S NAJVÄČŠÍM RIZIKOM VZNIKU NU PRI LIEČBE ADC

- dôležitý krok pri zlepšovaní klinického manažmentu
- nutná opatrnosť počas liečby



ethnicita

Azijska rasa ↔ 20 % zvýšenie priemernej koncentrácie T-DXd v sere vs. ine rasy  
→ možné vysvetlenie vyššieho výskytu ILD

# PREHĽAD NAJČASTEJŠÍCH A NAJZÁVAŽNEJŠÍCH NU KONJUGÁTOV PROTILÁTKA – LIEK:

Z metaanalýzy klinických štúdií s ADC v indikácii karcinómu prsníka

## TRASTUZUMAB DERUXTEKAN

Nauzea

~ 73 %

Stupeň 3 ~ 6-8 %

Slabosť

~ 46 %

Stupeň 3 ~ 6-7 %

Neutropénia

~ 30-40 %

Stupeň 3 ~ 14-19 %

Alopécia

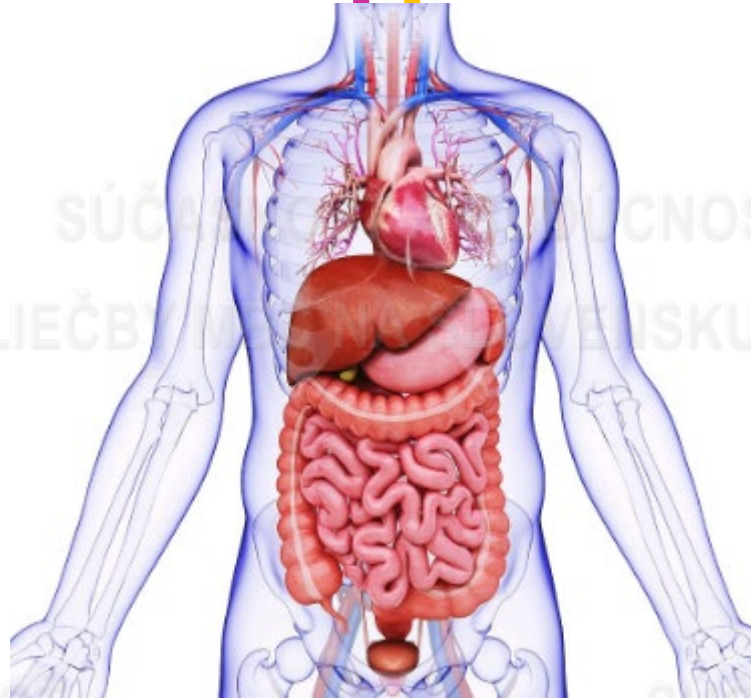
~ 36 %

Stupeň 3 ~ 0 %

ILD/pneumonitída

~ 10 %

Stupeň 3 ~ 1 %



## TRASTUZUMAB EMTANZIN

Trombocytopénia

~ 28 %

Stupeň 3 ~ 13 %

Hepatotoxicita

~ 22 %

Stupeň 3 ~ 4 %

Periférna neuropatia

~ 3 %

Stupeň 3 ~ 1 %

Slabosť

~ 50 %

Stupeň 3 ~ 2 %

Nauzea

~ 40 %

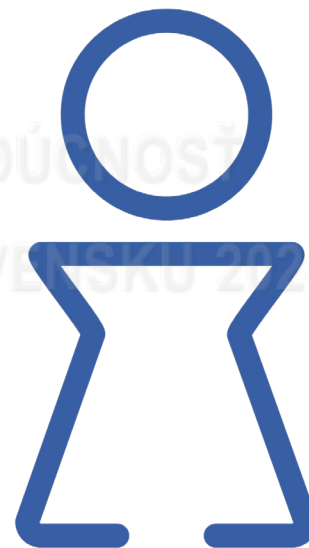
Stupeň 3 ~ 0 %

# Máme k dispozícii priame porovnanie EFEKTIVITY a TOXICITY

**HEAD**

to

**HEAD**



**T-DXd**

vs.

**T-DM1**

# Máme k dispozícii priame porovnanie EFEKTIVITY a TOXICITY: T-DXd vs. T-DM1

## Súhrn bezpečnosti v registračnej štúdii DESTINY-03

otvorená, multicentrická klinická štúdia fázy 3

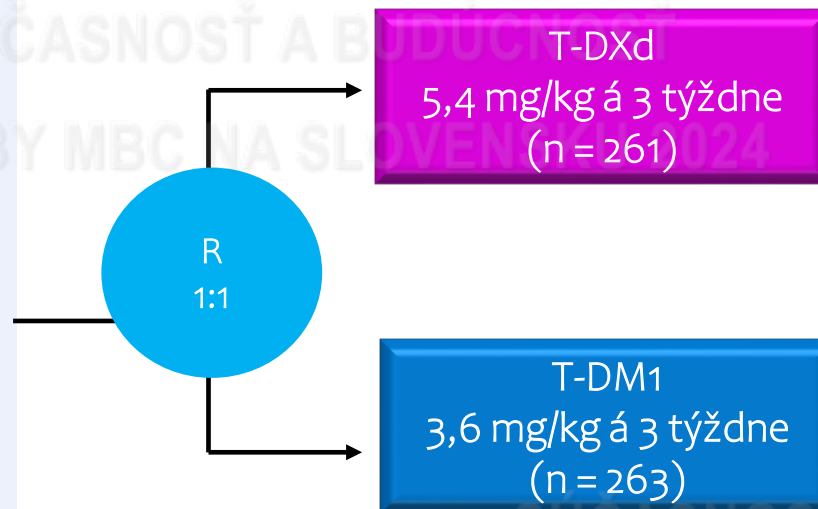


### Pacienti (N = 524)

- Neresekovateľný alebo metastatický HER2-pozitívny karcinóm prsníka, ktorý bol predtým liečený trastuzumabom a taxánom
- Mohli byť prítomné stabilné, liečené metastázy v mozgu
  - $\geq 2$  týždne medzi ukončením rádioterapie celého mozgu a zaradením do štúdie

### Stratifikačné faktory

- Stav expresie hormonálnych receptorov
- Predchádzajúca liečba pertuzumabom
- Viscerálne ochorenie v anamnéze



### Primárny ukazovateľ

- PFS (BICR)

### Kľúčový sekundárny ukazovateľ

- OS

### Sekundárne ukazovatele

- ORR (BICR a podľa skúšajúceho)
- DoR (BICR)
- PFS (podľa skúšajúceho)
- Bezpečnosť

## DESTINY-Breast03: súhrn bezpečnosti

Typ nežiaducej udalosti	T-DXd (n = 257)	T-DM1 (n = 261)
Všetky stupne NU, ktoré sa vyskytli počas liečby Súvisiace s liekom	256 (99,6) 252 (98,1)	249 (95,4) 228 (87,4)
NU, ktoré sa vyskytli počas liečby Stupeň $\geq 3$ Súvisiace s liekom	145 (56,4) 121 (47,1)	135 (51,7) 110 (42,1)
Závažné NU, ktoré sa vyskytli počas liečby Súvisiace s liekom	65 (25,3) 33 (12,8)	58 (22,2) 20 (7,7)
NU, ktoré sa vyskytli počas liečby, spojené s prerušením podávania lieku Súvisiace s liekom	55 (21,4) 51 (19,8)	24 (9,2) 17 (6,5)
NU, ktoré sa vyskytli počas liečby, spojené s redukciovou dávkou Súvisiace s liekom	66 (25,7) 65 (25,3)	38 (14,6) 38 (14,6)
NU, ktoré sa vyskytli počas liečby, spojené s prerušením a opätovným nasadením lieku Súvisiace s liekom	136 (52,9) 108 (42,0)	76 (29,1) 45 (17,2)
NU, ktoré sa vyskytli počas liečby, spojené s úmrtím Súvisiace s liekom	6 (2,3) 0	6 (2,3) 0

## Medián trvania liečby:

- T-DXd: 18,2 mesiacov (0,7- 44,0)
- T-DM1: 6,9 mesiacov (0,7-39,3)
- % zastúpenie NU stupeň  $\geq 3$  bolo podobné medzi oboma ramenami: T-DXd (56,4%) a T-DM1 (51,7%)

## NAJČASTEJŠIE NU súvisiace s liekom vedúce k ukončeniu liečby:

- T-DXd: pneumonitída (5,8%), ILD (5,1%), pneumónia (1,9%)
- T-DM1: pokles počtu trombocytov (1,5%), pneumonitída (1,1%)

## DESTINY-Breast03: najčastejšie NU = viac ako 20% pacientov

Orgánový systém n (%)	T-DXd n = 257		T-DM1 n = 261	
	Všetky stupne	Stupeň ≥3	Všetky stupne	Stupeň ≥3
<b>Hematologická toxicita:</b>				
<b>Anémia</b>	<b>95 (37,0)</b>	24 (9,3)	51 (19,5)	17 (6,5)
Pokles počtu trombocytov	64 (24,9)	20 (7,8)	114 (43,7)	52 (19,9)
Pokles počtu bielych krviniek	60 (23,3)	16 (6,2)	16 (6,1)	2 (0,8)
<b>Gastrointestinálna toxicita:</b>				
<b>Nauzea</b>	<b>198 (77,0)</b>	18 (7,0)	79 (30,3)	1 (0,4)
Vracanie	133 (51,8)	4 (1,6)	28 (10,7)	2 (0,8)
Zápcha	96 (37,4)	0	51 (19,5)	0
Hnačka	83 (32,3)	3 (1,2)	21 (8,0)	2 (0,8)
<b>Všeobecné príznaky:</b>				
Slabosť	79 (30,7)	15 (5,8)	53 (20,3)	2 (0,8)
Bolesti hlavy	61 (23,7)	1 (0,4)	40 (15,3)	0
<b>Laboratórne parameter a ich odchýlky:</b>				
Pokles počtu neutrofilov	79 (30,7)	41 (16,0)	<b>30 (11,5)</b>	8 (3,1)
Zvýšené hodnoty AST	72 (28,0)	2 (0,8)	<b>108 (41,4)</b>	14 (5,4)
Zvýšené hodnoty ALT	59 (23,0)	4 (1,6)	<b>83 (31,8)</b>	12 (4,6)
<b>Poruchy metabolizmu a nutrície:</b>				
Znížená chuť do jedla	78 (30,4)	4 (1,6)	46 (17,6)	1 (0,4)
Pokles hmotnosti	58 (22,6)	6 (2,3)	23 (8,8)	2 (0,8)
<b>Kožná toxicita</b>				
<b>Alopécia</b>	<b>102 (39,7)</b>	1 (0,4) <sup>a</sup>	9 (3,4)	0

Nežiaduce udalosti boli manažované podľa protokolu. Prípady alopecie hlásené počas štúdie boli odstupňované podľa klinického posúdenia skúšajúcim. <sup>a</sup> Jeden prípad alopecie bol skúšajúcim kategorizovaný ako stupeň 3 napriek tomu, že podľa NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events stupeň 3 nebol stanovený. Výsledok udalosti bol hlásený ako zistený skúšajúcim.

Hurvitz SA, et al. *Lancet*. 2023;401:105-117; Hurvitz SA, et al. Prezentované počas San Antonio Breast Cancer Symposium 2022; December 6-10, 2022; San Antonio, TX, USA. Abstrakt GS2-02.

## Porovnanie účinnosti:

T-DXd

Redukcia rizika úmrtia o 36 %

4-násobne dlhší mPFS

(28,8 mes vs 6,8 mes)

78,5% dosiahlo objektívnu odpoveď\*

ORR:

T-DXd = 78,5% / T-DM1 = 35%

CR :

T-DXd = 21,1% / T-DM1 9,5%

Intrakraniálna CR:

T-DXd = 27,8% / T-DM1 = 2,8 %

## DESTINY-Breast03: NU – špeciálne hodnotené

## S liečbou spojený výskyt ILD/pneumonitídy

n (%)	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4	Stupeň 5	Všetky stupne
T-DXd (n = 257)	11 (4,3%)	26 (10,1%)	2 (0,8%)	0	0	39 (15,2%)
T-DM1 (n = 261)	4 (1,5)	3 (1,1)	1 (0,4)	0	0	8 (3,1)

- Výskyt ILD/pneumonitídy sa neodlišoval od výskytu ILD/pneumonitídy v iných klinických štúdiách s T-DXd
- S dlhším trvaním liečba a dlhším sledovaním, došlo k vzostupu výskytu ILD/pneumonitídy z 10,5% v PFS interim analýze na 15,2% (4 prípady stupeň 1, 8 prípadov stupeň 2 a žiaden nový prípad stupeň 3)
- Celkový výskyt udalostí stupeň 3 (0,8%) bol rovnaký ako v čase PFS interim analýzy
- **Nebola pozorovaná toxicita stupeň 4 a 5 (v spojení s T-DXd)**

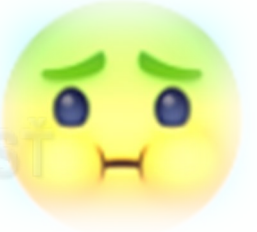
## LVEF pokles

n (%) <sup>a</sup>	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4	Stupeň 5	Všetky stupne
T-DXd (n = 257)	0	8 (3,1%)	1 (0,4%)	0	0	9 (3,5%)
T-DM1 (n = 261)	0	1 (0,4)	1 (0,4)	0	0	2 (0,8)

<sup>a</sup>, v ramene T-DXd bola hlásená jedna udalosť (0,4%) dysfunkcie ľavej komor, v ramene s T-DM1 nebola hlásená žiadna takáto udalosť.

## Odporúčania pre manažment a monitoring NU T-DXd

T-DXd preukázal zvládnuteľný a tolerovateľný bezpečnostný profil



NU

Nevoľnosť a zvracanie



Najčastejšia NU

T-DXd: liečivo s významným emetogénnym rizikom

FAKTORY  
ZVYŠUJÚCE  
RIZIKO

- ženské pohlavie
- kinetóza
- kachexia
- mladý pacient < 50 rokov
- úzkostný pacient
- malá/žiadna skúsenosť s alkoholom
- zvracanie po predošlej liečbe
- predošlé zvracanie v tehotenstve / po liekoch
- pokročilé nádorové ochorenie, metastázy

RIEŠENIE

- **Podanie antimetickej premedikácie** pred každým podaním T-DXd
- Optimálna profylaxia akútnej aj oneskorenej nevoľnosti a zvracania je nutná už od prvého cyklu !
- Optimálna profylaxia môže znížiť výskyt oneskorenej nevoľnosti, vznikajúcej uprostred liečebného cyklu
- Moderná antiemetická liečba : **ZNÍŽENIE rizika** nevoľnosti a zvracania **z 90 % na ~ 5%**

Všeobecne platí používať **kombinovaný režim tromi liekmi z vybraných skupín**  
(5-HT<sub>3</sub> RA , NK-1 RA, kortikosteroidy ± inhibítor H<sub>2</sub> receptorov alebo inhibítor protónovej pumpy)

# Odporúčania pre manažment a monitoring NU T-DXd

NU

ILD ... Intersticiálna choroba pľúc / pneumonitída

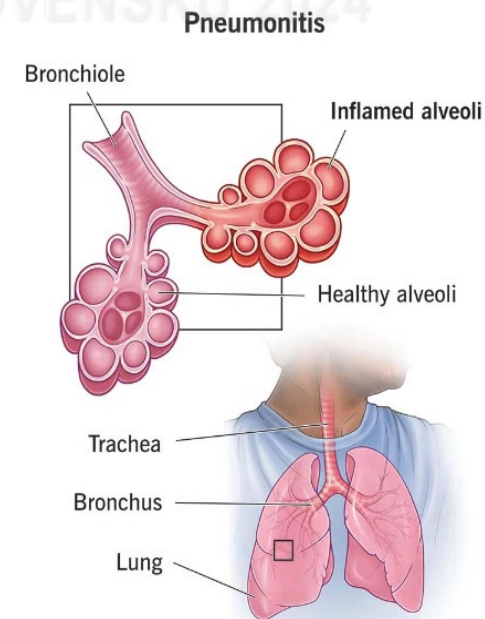


Najzávažnejšie NU

- Off target/off tumor toxicita
- Neexistuje dôkaz súvislosti so žiadnym špecifickým epitopom, ani s cytostatikom
- Zásadná príčina vzniku stále nie je dokonale objasnená

Veľmi široká škála klinickej prezentácie

Klinická závažnosť	Klinická závažnosť
Stupeň 1 (mierna)	Asymptomatický pacient, s rádiologickým nálezom
Stupeň 2 (stredne ťažké)	Mierne respiračné príznaky, ktoré neovplyvňujú pacientovu QoL
Stupeň 3 (ťažký)	Symptómy, spôsobujú zhoršenie QoL a limitujú denné aktivity, možnosť potreby kyslíkovej liečby, bez súvisu s rozsahom nálezu na rádiolog. vyš.
Stupeň 4 (veľmi ťažký, život-ohrozujúci stav)	Ťažké symptómy, nutná hospitalizácia a možnosť mechanickej ventilácie
Stupeň 5 (fatálny)	Úmrtie



<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/24810-pneumonitis>

## Odporúčania pre manažment a monitoring NU T-DXd

T-DXd preukázal zvládnuteľný a tolerovateľný bezpečnostný profil

NU

ILD ... Intersticiálna choroba pľúc / pneumonitída



Najzávažnejšie nežiaduce udalosti

- Nezistil sa výskyt ILD/pneumonitídy stupeň 4 alebo 5

**PREJAVY ILD JE POTREBNÉ DÔKLADNE MONITOROVAŤ!**

FAKTORY  
ZVYŠUJÚCE  
RIZIKO

Všeobecné rizikové faktory spojené s ILD/pneumonitídou (vyvolanou liekmi)

- anamnéza ILD, alebo iného pľúcneho ochorenia = predošlé pľúcne ochorenie a znížená funkcia pľúc
- fajčenie = fajčiari majú vyššie riziko ILD
- vek = staršie osoby, najmä > 60 rokov majú vyššie riziko
- mužské pohlavie = muži majú vyššie riziko
- Predchádzajúca liečba = napr. CHT, RAT na hrudník, cielené lieky +/- CHT

## Odporúčania pre manažment a monitoring NU T-DXd

**PREJAVY ILD JE POTREBNÉ  
DÔKLADNE MONITOROVAŤ!**

T-DXd preukázal zvládnuteľný a tolerovateľný bezpečnostný profil

NU

ILD ... Intersticiálna choroba pľúc / pneumonitída

=  
Najzávažnejšie  
nežiaduce udalosti

- Nezistil sa výskyt ILD/pneumonitídy stupeň 4 alebo 5

Dodržiavanie **pravidla 5S** vedie k výraznému zníženiu miery závažnej ILD / pneumonitídy

### Skríning

Starostlivý výber pacienta pred začatím liečby  
Posúdenie vstupných rizikových faktorov (ILD, fajčenie, CHOCHP)  
Funkčné vyšetrenie pľúc (ak má rizikové faktory)  
Sledovanie príznakov aj počas liečby

### Skenovanie

Zobrazovacie vyšetrenia:

- HRCT vyšetrenie
- Vstupné vyšetrenie a následne kontrolné vyšetrenia á 6-12 týždňov (aj v rámci sledovania efektu terapie)

### Spolupráca

Spolupráca celého tímu odborníkov minimalizuje výskyt ILD

- Edukácia pacienta a celého tímu
- Spolupráca v rámci MDT
- Spoločný manažment postupu pri rozvoji ILD

### STOP v liečbe

V prípade podozrenia na ILD  
→ **VŽDY PRERUŠIŤ LIEČBU !!!**

Opätovné začatie liečby len v prípade výskytu ILD stupeň 1 po úplnom zotavení

### Steroidy

Základom liečby sú kortikoidy  
Dávkovanie sa upresňuje podľa závažnosti stavu

# Odporúčania pre manažment a monitoring NU

Kľúčová je

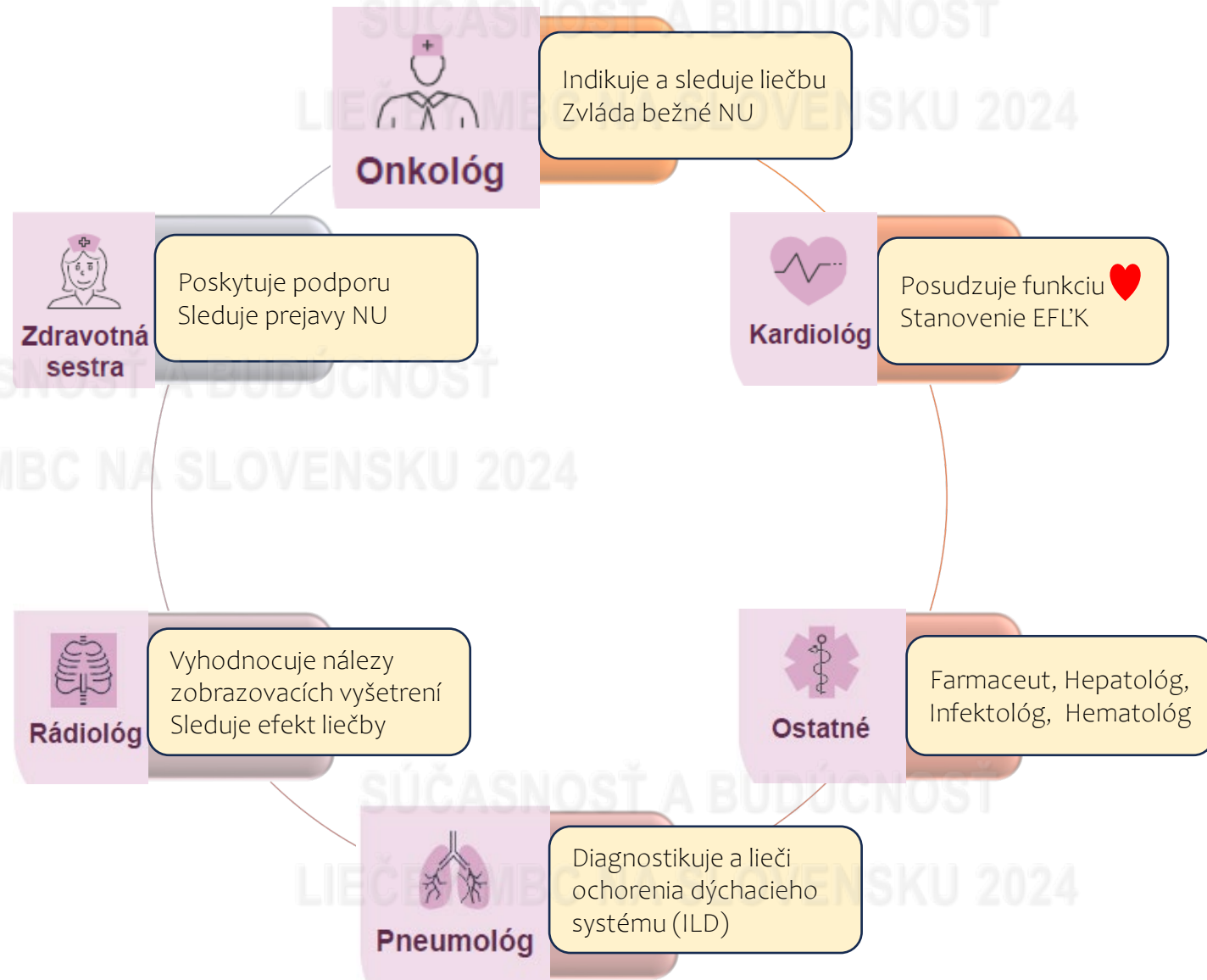
## EFEKTÍVNA SPOLUPRÁCA

MULTIDISCIPLINÁRNEHO TÍMU,

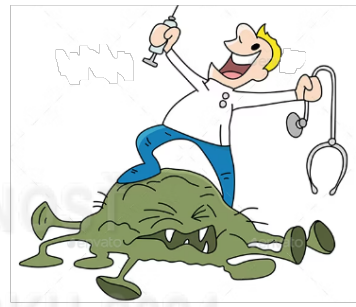
ktorá pomáha optimalizovať  
starostlivosť o pacienta

Správny manažment NU súvisiacich s T-DXd:

- Umožní optimalizovať podávanie lieku
- Umožní optimalizovať terapeutický prínos T-DXd
- Pomôže zabrániť predčasnému ukončeniu liečby alebo nesprávnemu zníženiu dávky



## ZÁVERY a ODPORÚČANIA



- Štruktúra má **výhodu SELEKTIVITY** protilátky a **PROTINÁDOROVÉHO EFEKTU** cytostatickej nálože
- CIEL': dodanie čo najvyššej možnej dávky cytostatika priamo do rakovinovej bunky a nádorového mikroprostredia so súčasnou snahou o šetrenie nenádorových tkanív
- ADC prinášajú vynikajúce výsledky prežívania v porovnaní s CHT
- napriek ideálne cielenému mechanizmu účinku väčšina ADC spôsobuje častú a niekedy život ohrozujúcu toxicitu

### Vzhľadom na rýchly nárast využitia ADC:

- ✓ nutné poznať NU
- ✓ ovládať manažment NU
- ✓ snaha o prevenciu a zmiernenie toxicity

### Nájsť rovnováhu rizík a prínosov podania liečby ADC

Vysokoperspektívna a účinná skupina liekov,  
ktorej „sa netreba báť“, ale je potrebné porozumieť  
„prečo a ako vzniká toxicita“ + vedieť ju predvídať a riešiť = VÝZNAMNÝ KLINICKÝ BENEFIT

# SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ LIEČBY MBC NA SLOVENSKU

26.-27.09.2024

HOTEL PARTIZÁN, TÁLE



Ďakujem  
za pozornosť

