



Kanserde Destek Tedaviler ve Palyatif Bakım

25-26 Mayıs 2024
Adana HiltonSA Hotel

Sempozyumu



CDK4-6 ve PARP İnhibitörlerinin Major Yan Etkileri ve Sık Görülenlerin Yönetimi

Dr. Elvina ALMURADOVA

Meme Kanseri

- Meme kanseri 2022'de dünya çapında 670.000 ölüme neden olmuş
- 2022'de 185 ülkeden 157'sinde kadınlarda en sık görülen kanserdir
- Dünyanın her ülkesinde görülmektedir.
- Meme kanserlerinin yaklaşık %0,5-1'i erkeklerde görülür.
- Kadınlarda tüm kanser tipleri içinde %31 ni meme kanseri oluşturuyor

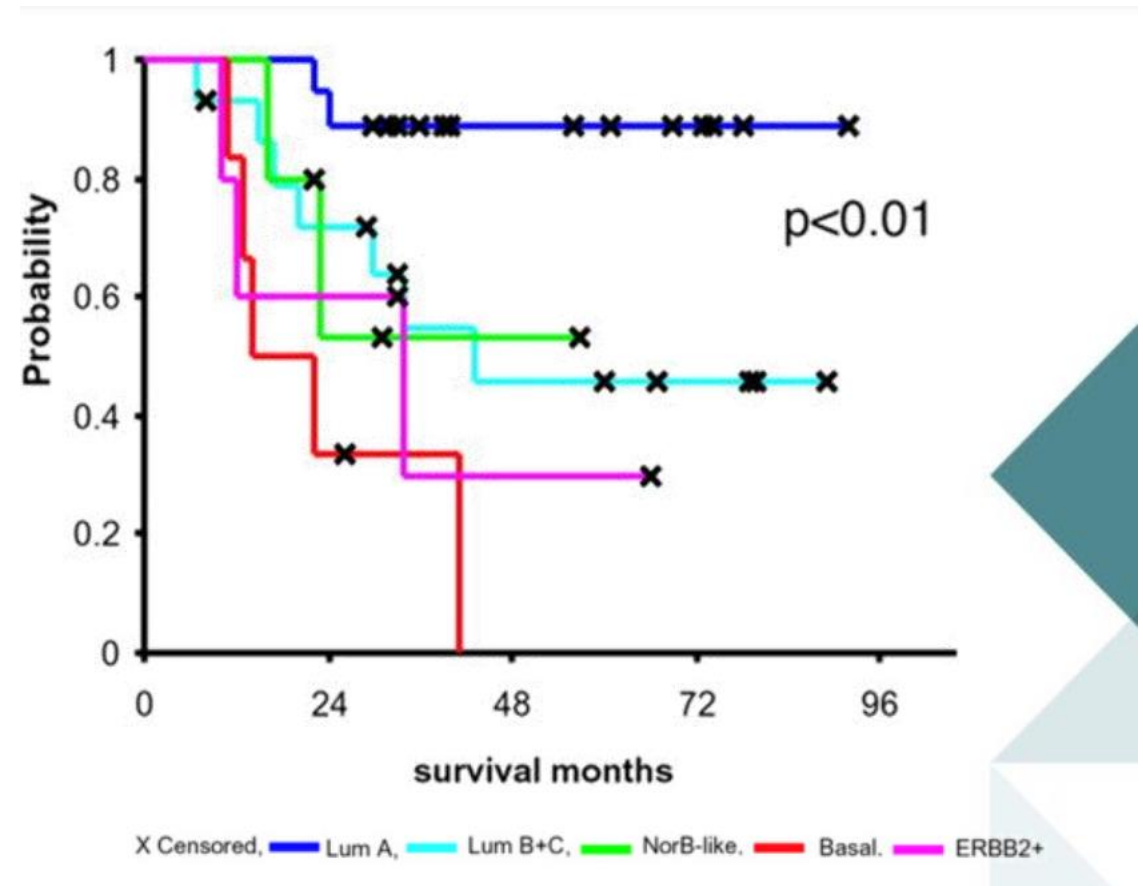
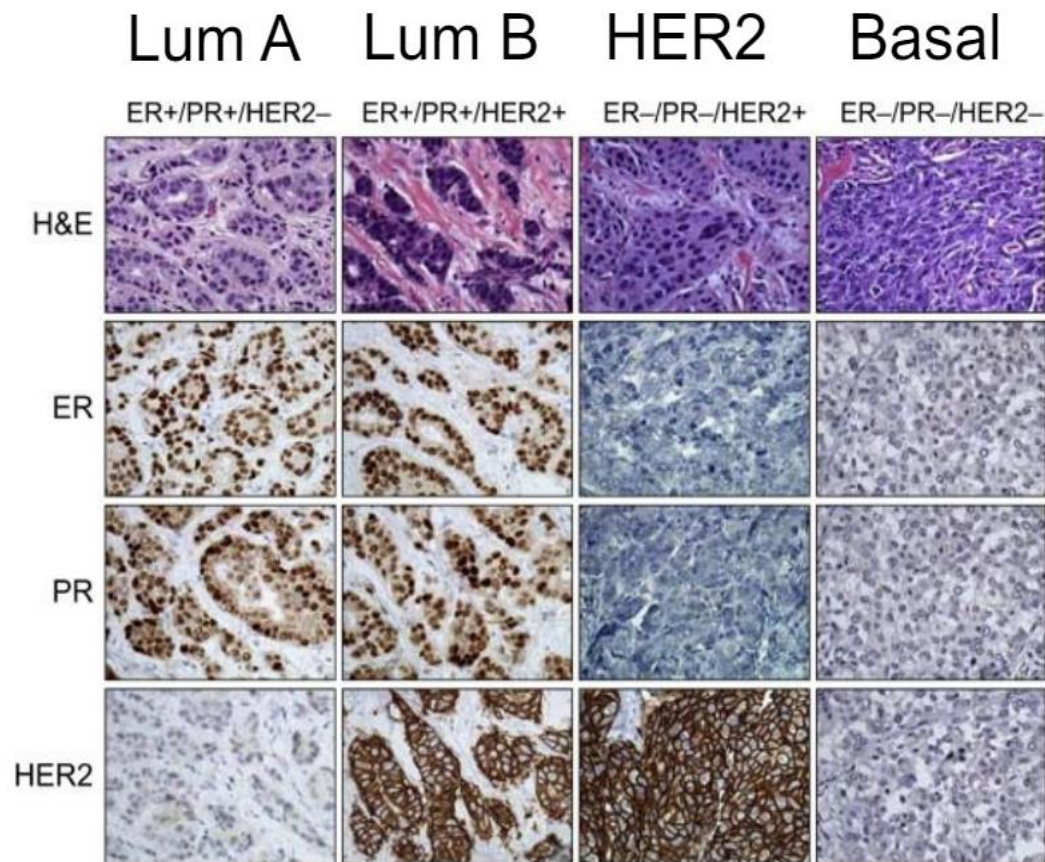
CANCER STATISTICS, 2023

Estimated New Cases

			Males	Females			
Prostate	288,300	29%			Breast	297,790	31%
Lung & bronchus	117,550	12%			Lung & bronchus	120,790	13%
Colon & rectum	81,860	8%			Colon & rectum	71,160	8%
Urinary bladder	62,420	6%			Uterine corpus	66,200	7%
Melanoma of the skin	58,120	6%			Melanoma of the skin	39,490	4%
Kidney & renal pelvis	52,360	5%			Non-Hodgkin lymphoma	35,670	4%
Non-Hodgkin lymphoma	44,880	4%			Thyroid	31,180	3%
Oral cavity & pharynx	39,290	4%			Pancreas	30,920	3%
Leukemia	35,670	4%			Kidney & renal pelvis	29,440	3%
Pancreas	33,130	3%			Leukemia	23,940	3%
All Sites	1,010,310	100%			All Sites	948,000	100%

Cancer statistics, 2023
[Rebecca L. Siegel MPH](#)

Farklı biyoloji ve prognoz



CDK4/6 Inhibitörler: 1.sıra tedaviler

Trial	Regimen	Phase	N	ORR,* %	PFS, Mos	HR	95% CI
PALOMA-1 ^[1]	Letrozole ± palbociclib	II	165	39 vs 55	10.2 vs 20.2	0.49	0.22-0.75
PALOMA-2 ^[2]	Letrozole ± palbociclib	III	666	44 vs 55	14.5 vs 24.8	0.58	0.46-0.72
MONALEESA-2 ^[3]	Letrozole ± ribociclib	III	668	39 vs 55	16.0 vs 25.3	0.57	0.46-0.70
MONARCH-3 ^[4]	NSAI ± abemaciclib	III	493	44 vs 59	14.7 vs NR	0.54	0.41-0.72
MONALEESA-7 ^[5]	ET + OS ± ribociclib	III	672	36 vs 51	13.0 vs 23.8	0.55	0.44-0.69
MONALEESA-3 ^[6]	Fulvestrant ± ribociclib	III	367	36 vs 51	18.3 vs NR	0.58	0.42-0.80

ALL FDA-Approved Indications

*Patients with measurable disease.

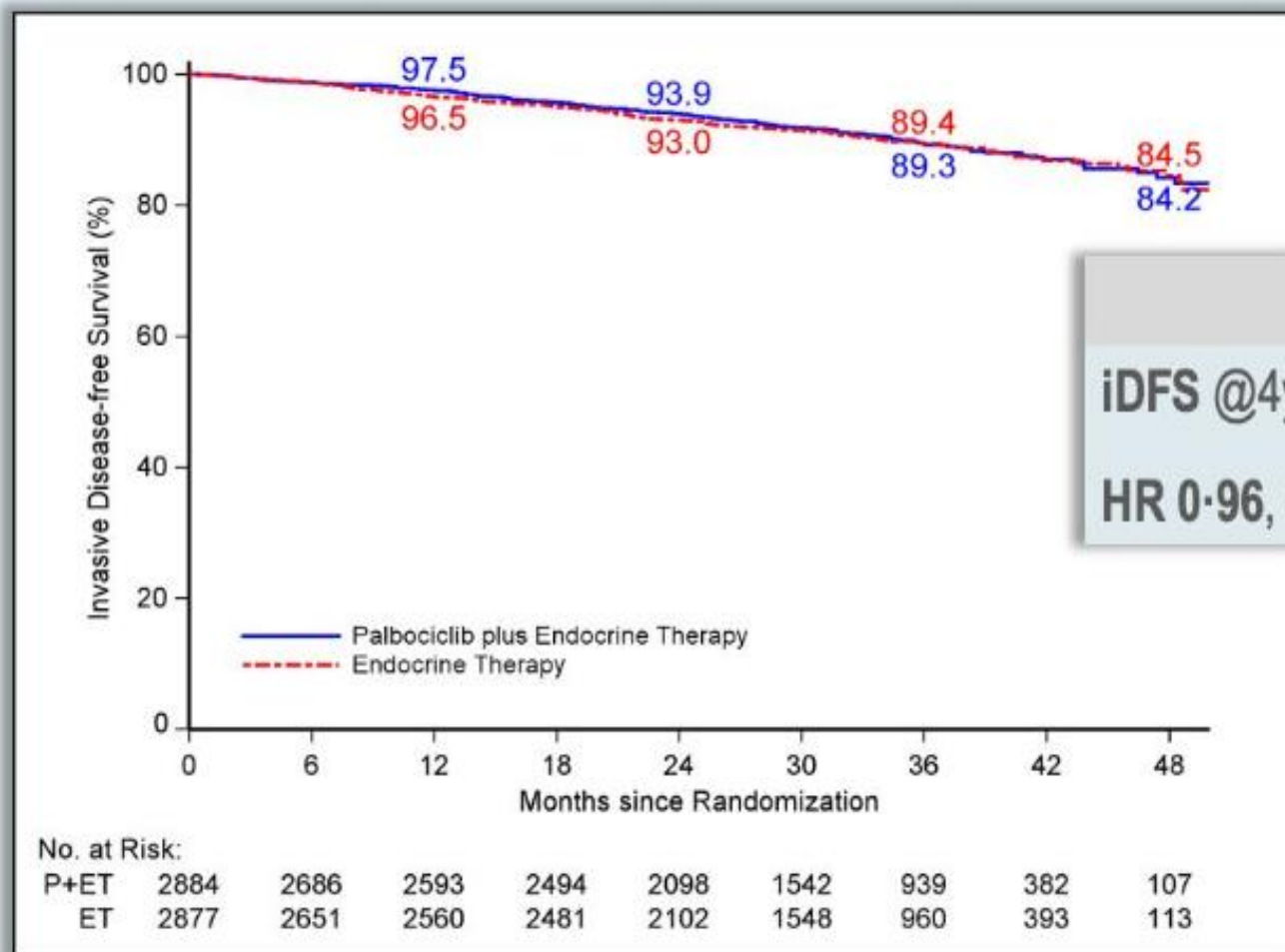
1. Finn. Lancet Oncol. 2015;16:25-35. 2. Finn. NEJM. 2016;375:1925. 3. Hortobagyi. Ann Oncol. 2018;29:1541.
 4. Goetz. J Clin Oncol. 2017;35:3638. 5. Tripathy. Lancet Oncol. 2018;19:904-915. 6. Slamon. J Clin Oncol. 2018;36:2465-472.

CDK 4/6 İNH ADJUVAN ÇALIŞMALAR

	PALLAS ^{1,2}	monarchE ^{3,4}	PENELOPE-B ^{5,6}	NATALEE ⁷
Sponsor/collaborator	ABCSG/AFT	Eli Lilly/NSABP	GBG/Pfizer/AGO/NSABP/BIG	Novartis/TRIO
CDK4/6 inhibitor	Palbociclib	Abemaciclib	Palbociclib	Ribociclib
Sample size/sites	5760/406	4580/612	1250/267	Projected 5000/395
Design	Phase 3 randomized open label	Phase 3 randomized open label	Phase 3 randomized placebo-controlled	Phase 3 randomized open label
Patient population	Stage II-III (Stage IIA capped 1000 pts)	High-risk N+ plus one other risk factor (size, grade, Ki67)	Very high-risk with residual disease after neoadjuvant chemo (CPS-EG score ≥ 3 or 2 and N+)	Stage II-III
Duration of CDK4/6 therapy	2 years (26 cycles)	2 years (26 cycles)	1 year (13 cycles)	3 years (39 cycles)
Primary endpoint	iDFS	iDFS	iDFS	iDFS
Median duration of follow-up	31 months	27 months	43 months	NA

1. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02513394>. Accessed October 7, 2020. 2. Mayer EL, et al. LBA12. ESMO 2020. 3. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03155997>. Accessed October 7, 2020. 4. Rastogi P, et al. GS1-01. SABCs 2020. 5. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01864746>. Accessed October 7, 2020. 6. Loibl S, et al. SABCs 2020. 7. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03701334>. Accessed December 9, 2020.

PALLAS: Primary Endpoint iDFS



	Palbociclib + ET	ET alone
iDFS @4yrs	84.2%	84.5%
HR 0.96, 95% CI 0.81-1.14; log-rank p = 0.65		

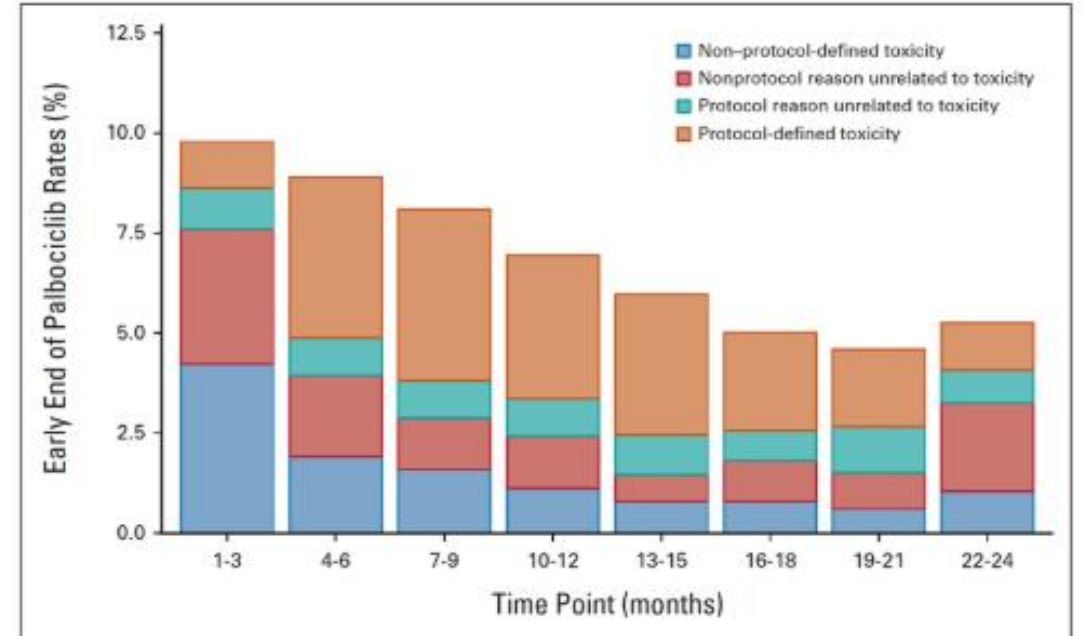
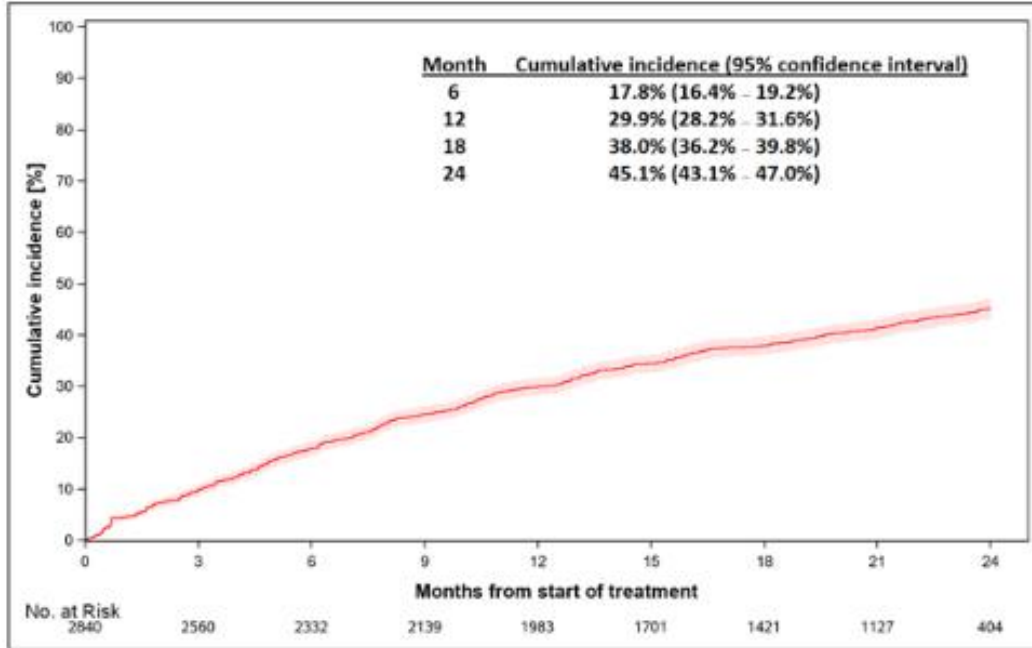
253 vs 263 iDFS events, no difference in event categories (distant recurrences, second primaries, local, regional, contralateral, deaths without recurrence)

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

At a median follow-up of 31 months, **no significant difference in 4-year iDFS** was observed

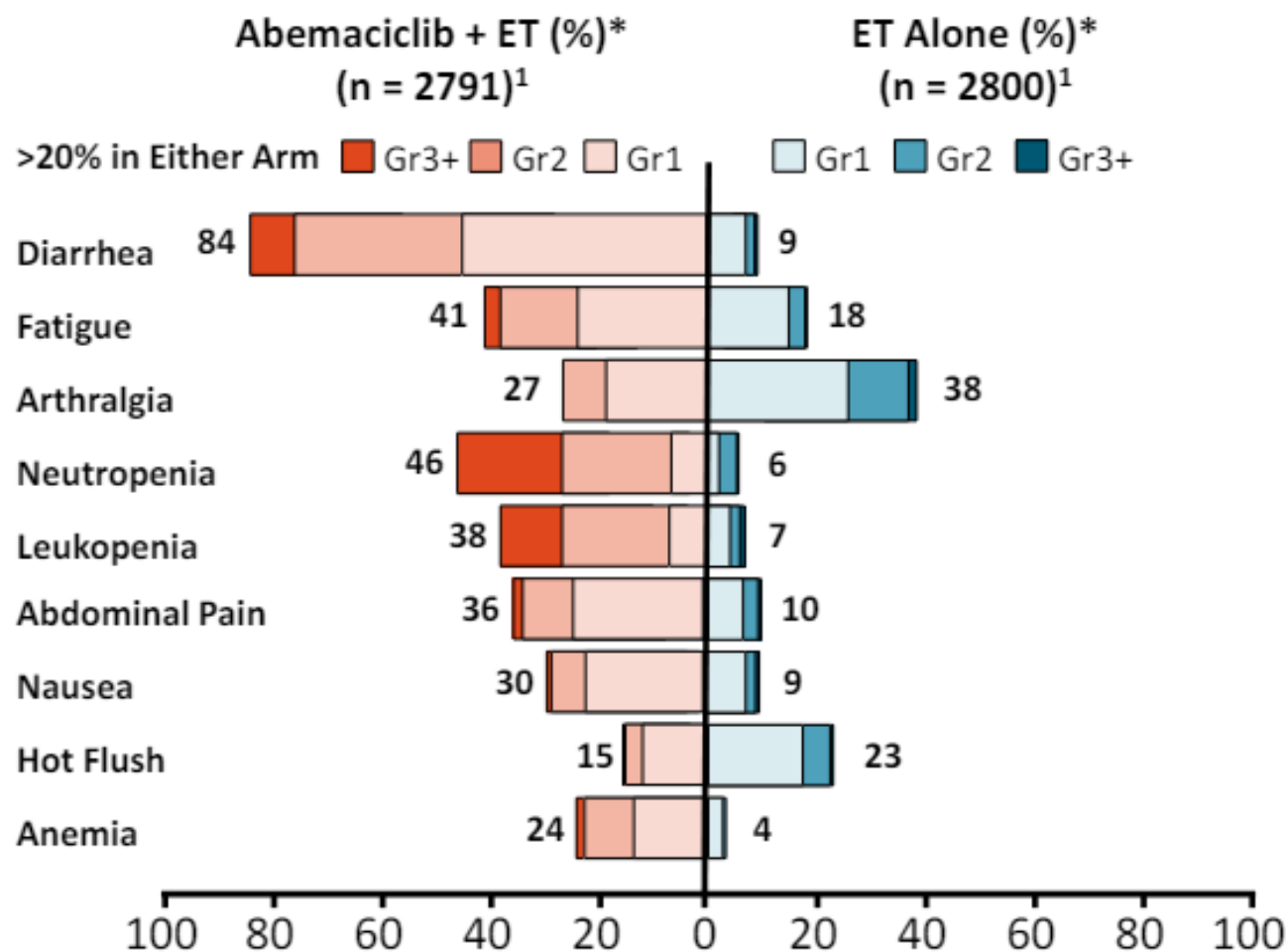
Tedavi Bırakma

- Hastaların neredeyse %45'i planlanan 2 yıllık süreden önce palbosiklib'i bıraktı
- Tedaviyi erkenden bırakmanın çoğu olumsuz olaylarla ilişkiliydi; yani, tedaviye rağmen kalıcı derece 3/4 nötropeni (tüm hastaların %27'si)
- Adjuvan endokrin tedavisini 2 yılda erken bırakma oranı %6,9 idi, fark yoktu kolların arasında



Mayer et al, JCO 2022

monarchE: Safety

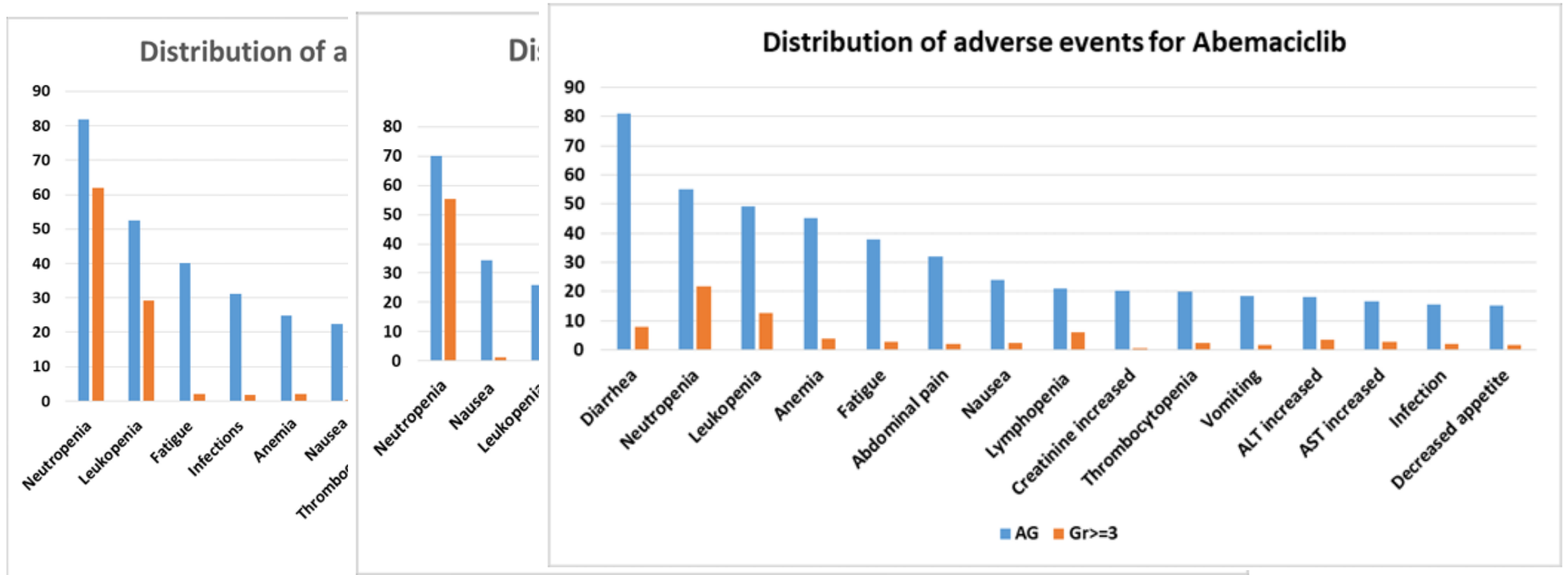


*Includes all patients who received ≥ 1 dose of study treatment.

- More grade ≥ 3 AEs with abemaciclib + ET than with ET alone: 49.7% vs 16.3%

Dose Modification, ² %	Abema + ET (n = 2791)
Dose reduction due to AEs	43.4
Dose held due to AEs	61.7
Discontinuation without recurrence	25.8
Discontinuation due to AEs	18.5
Discontinuation of abemaciclib and ET due to AEs	6.5

İstenmeyen Etkiler



Stanciu, I.-M.; Parosanu, A.I.; Nitipir, C. An Overview of the Safety Profile and Clinical Impact of CDK4/6Inhibitors in Breast Cancer—A Systematic Review of Randomized Phase II and III Clinical Trials. *Biomolecules* 2023, 13, 1422.
<https://doi.org/10.3390/biom13091422>

CDK4/6 Inhibitörleri

Sınıf Yan Etkileri

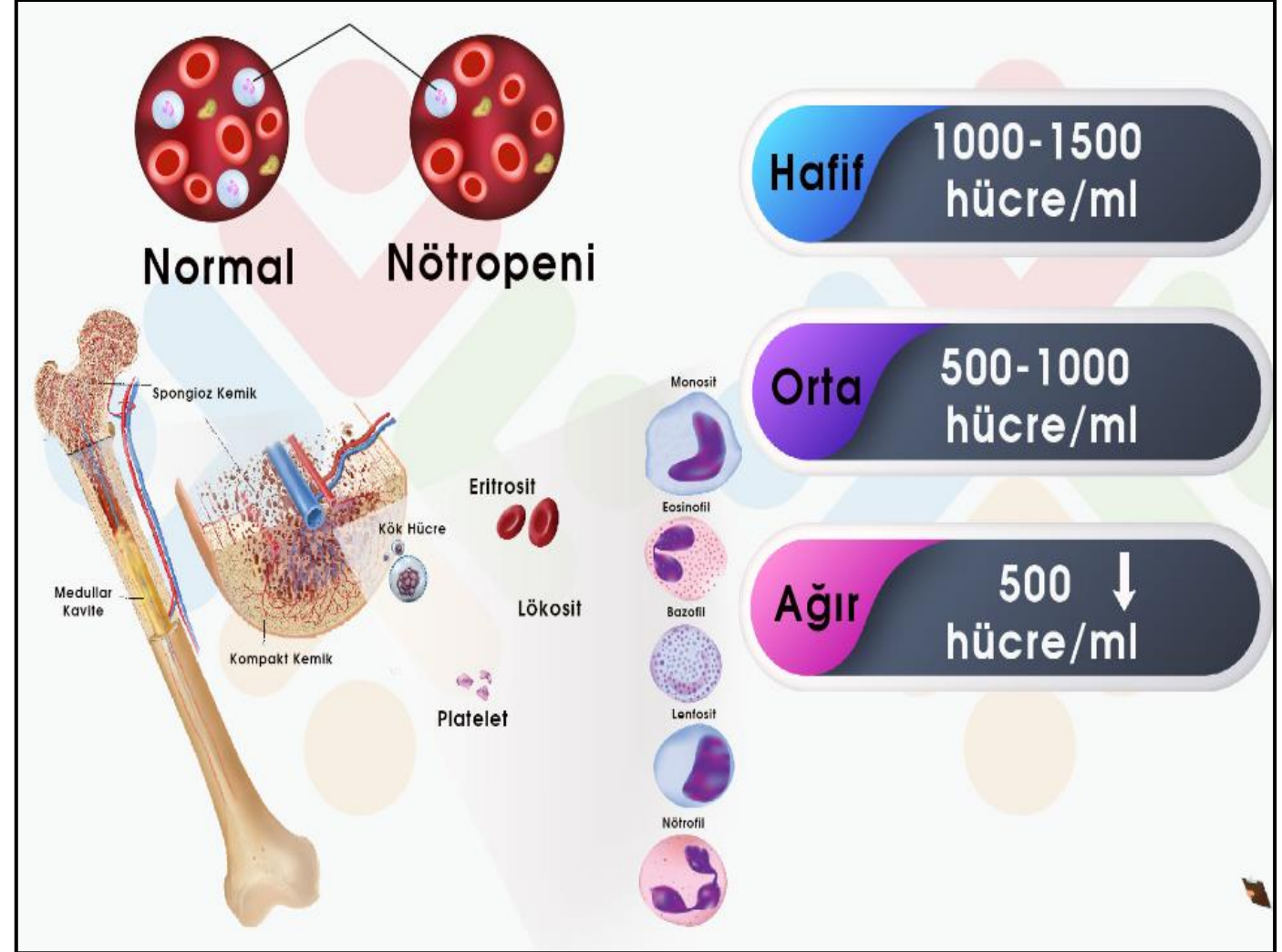
Table 3. Adverse Events Associated With CDK4/6 Inhibitors						
Adverse Event	Palbociclib		Ribociclib		Abemaciclib	
	All grades ^a	Grades 3-4 ^a	All grades ^a	Grades 3-4 ^a	All grades ^a	Grades 3-4 ^a
Neutropenia	78.8-84.1	62.0-69.9	69.6-77.3	53.4-63.5	41.3-49.7	21.1-29.7
Leukopenia	39.0-60.0	24.8-38.3	28.4-34.9	14.1-21.3	20.8-33.1	7.6-11.1
Fatigue	37.4-44.1	1.8-2.6	23.6-41.3	1.2-3.0	39.9-42.9	1.8-4.1
Nausea	29.0-37.2	0.0-0.6	31.6-53.3	0.6-2.4	38.5-49.2	0.9-2.7
Infection	25.2 ^b -62.6	0.3 ^c -7.4	26.0 ^d -57.8	1.0 ^d -7.7	28.6 ^b -42.6	0.9 ^b -6.6
Anemia	24.1-31.6	2.6-5.8	17.2-22.4	1.2-3.9	28.4-34.7	5.8-9.0
Headache	21.2-28.7	0.2-0.9	21.5-26.9	0.0-0.3	15.6-24.0	0.6-0.9
Diarrhea	19.2-28.4	0.0-1.4	20.3-38.3	0.6-2.4	81.3-87.1	9.5-14.5
Constipation	16.8-22.0	0.0-0.5	16.4-27.8	0.0	13.6-17.4	0.6-0.7

Table 1. Summary of FDA-Approved CDK Inhibitors			
Agent	Dosing	Drug Interaction	Notable Toxicities
Palbociclib (Ibrance)	125 mg po once daily for 21 days in a 28-day cycle with food	CYP3A4 substrate	Neutropenia, leukopenia, fatigue, nausea, infection, headache, ILD
Ribociclib (Kisqali)	600 mg po daily for 21 days in a 28-day cycle with or without food	CYP3A4 substrate	Neutropenia, leukopenia, fatigue, nausea, infection, headache, ILD, arthralgia, QTc prolongation, hepatotoxicity
Abemaciclib (Verzenio)	150 mg or 200 mg po bid with or without food	CYP3A4, Pgp, BCRP substrate	Neutropenia, fatigue, nausea, vomiting, headache, diarrhea, dysgeusia, ILD
BCRP: breast cancer resistance protein; CDK: cyclin-dependent kinase; ILD: interstitial lung disease; Pgp: P-glycoprotein. Source: References 6, 8.			

	NR
-17.5	3.4
-27.5	NA
-30.3	0.9-1.5
-15.3	0.9-1.1
	NR
-17.4	0.0-0.7
-28.8	1.1-1.5
-20.5	0.9-2.1
-17.5	0.4-0.5
	NR
-12.0	2.7
-13.4	0.7
-14.1	0.0
	NR
-18.6	NR
	NR
-37.2	1.2-3.2
	NR
-16.8	2.3-3.7
-17.4	4.1-6.4
	NR
	NR
	0.0
	NR
-46.5	NR
19.6	NR
vent; ALT: alanine amino- le; NR: not reported;	

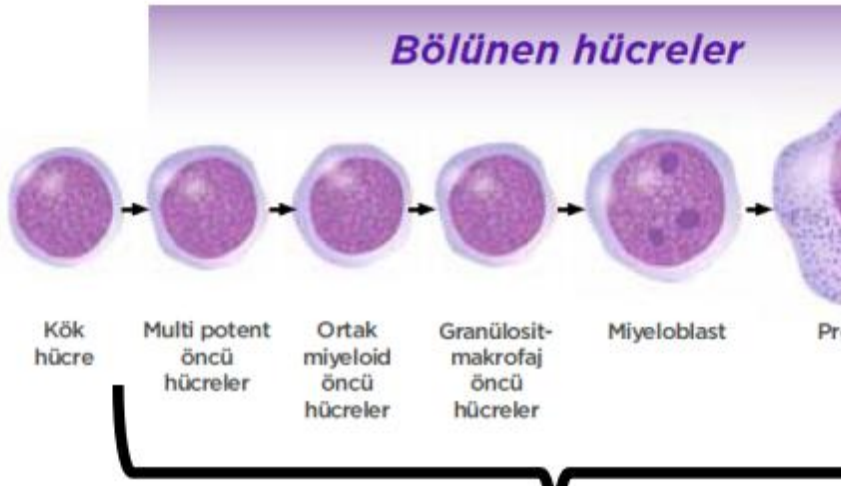
Nötropeni

- En sık görülen yan etki (%65)
- Daha çok CDK 6 ilişkilidir



Neden febril nötropeni az görülür?

- Siklin D1 aktivasyonu bölünen öncü hücrelerde görülür.



- Apoptoz olmadan sitostatik etki olmasına bağlıdır
- Daha çok CDK 6 ilişkilidir
- Progenitor hücreler etkilenmiyor
- Febril nötropeni oranı $< \%2.5$
- Hızlı düzelme sağlanıyor
- GCSF ihtiyacı yoktur

CDK4/6 inhibitörlerinden etkilenir
(SİTOSTATİK ETKİ)

Hızla reversibl

CDK4/6 inhibitörlerinden etkilenmez

Matür nötrofillerin fonksiyonları korunduğu için enfeksiyon
veya febril nötropeni nadir

Nötropeni Yönetimi

Palbosiklib - Her siklus öncesi ve ilk 2 siklusun 14.günde HMG
Ribosiklib - Her siklus öncesi ve ilk 2 siklusun 14.günde ve sonraki 4 siklusun başında HMG
Abemasiklib - Her siklus öncesi ve ilk 2 ay 2 haftada bir, sonraki 2 ay için aylık HMG

GRADE 1-2
 $\geq 1,000/\text{mm}^3$

GRADE 3
 $500 - <1.000/\text{mm}^3$

GRADE 4
 $<500/\text{mm}^3$

Doz Düzenlenmesi
Gerekmez

>38.5 Ateş ve ya
Enfeksiyon

VAR

GRADE 2 <
Olana Kadar Ara Ver,
Sonra Bir Doz
Reduksiyonu İle Başla

YOK

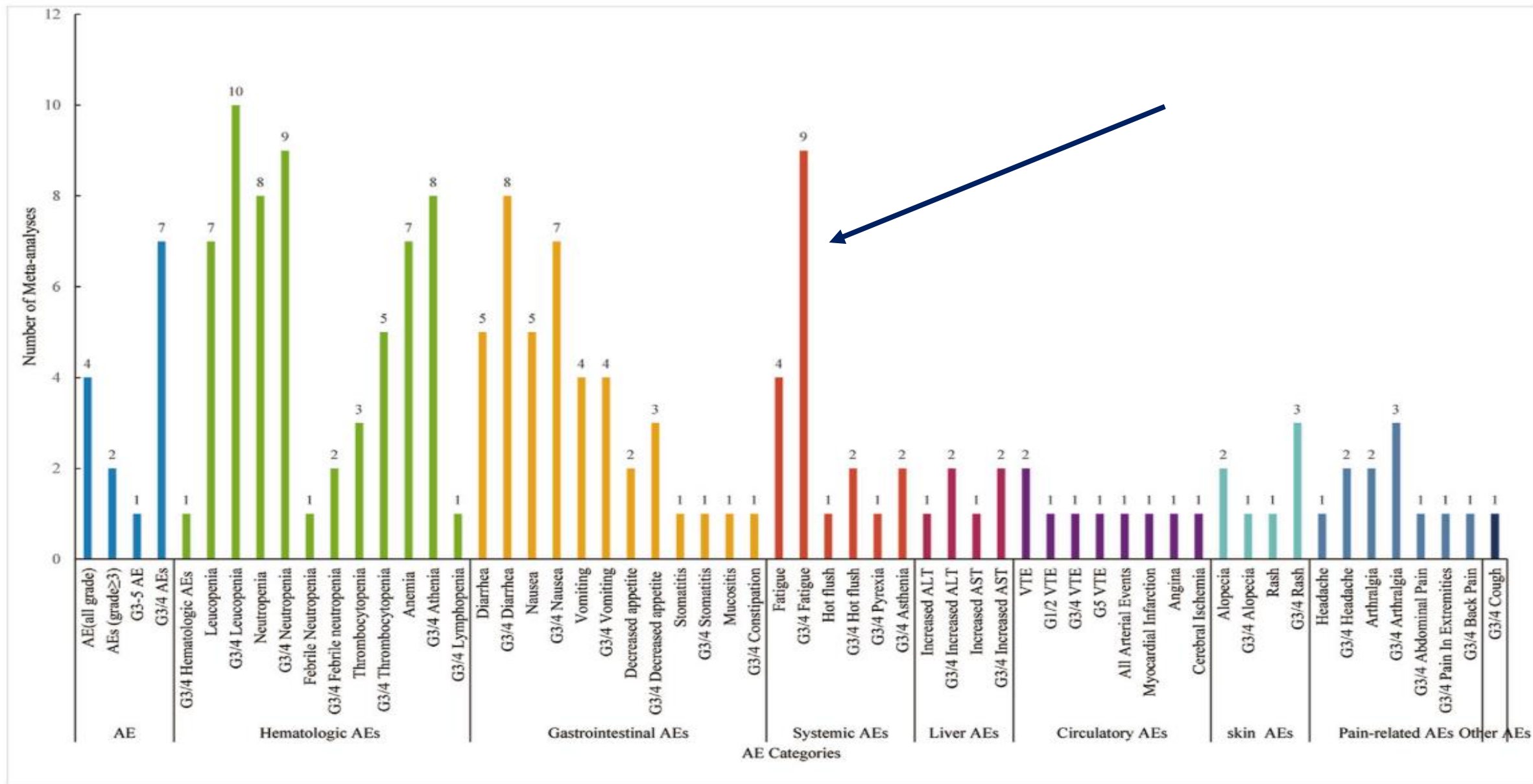
Palbosiklib:

D1 - Ertele. Nöt 1000 ve üzeri
olduğunda aynı dozda devam edin
D15 - 1. ve 2. kürlerin 15. günü aynı
doza devam

Ribosiklib ve Abemasiklib:

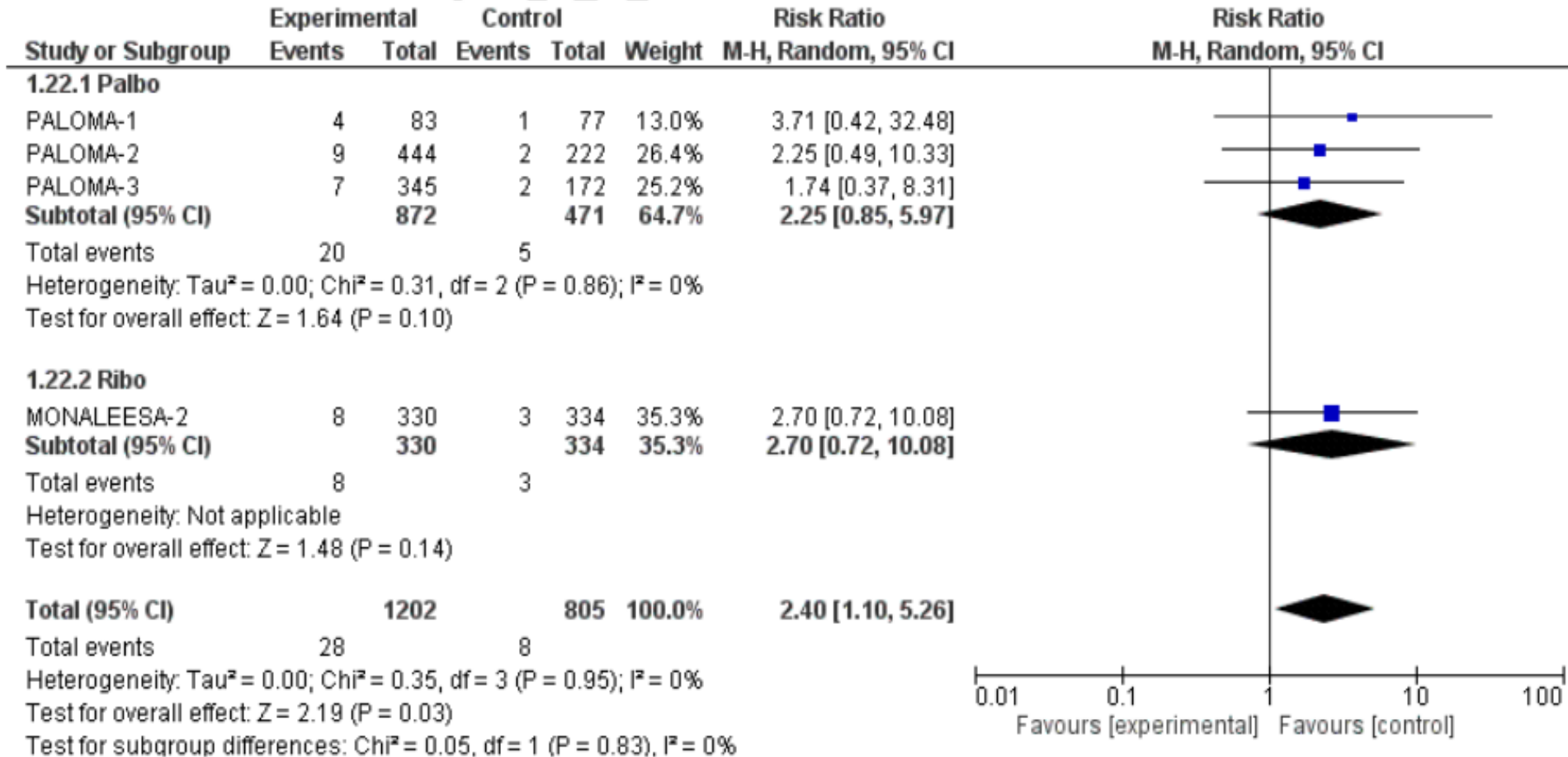
GR 2 ve altında olana kadar ara verip
düzelince aynı dozdan devam

1 haftadan uzun süren nötropeni ve
ya tekrarlayan Grade 3 için doz
reduksiyonu



The adverse events of CDK4/6 inhibitors for HR+/HER2- breast cancer: an umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials. Front. Pharmacol. 15:1269922.

Yorgunluk





FREE ACCESS | Symptom Biology, Assessment, and Management

Risk of health-related quality of life and fatigue among patients with HER-2 negative metastatic breast cancer treated with CDK4/6 inhibitor.

Authors: [Myat M. Han](#), [Kyaw Zin Thein](#), [Myo Zaw](#), [Aung Tun](#), [Bhawana K. Choudhary](#)

high-grade fatigue was 3.06 (95% CI: 1.54-6.09). Patients receiving CDK4/6 inhibitor-based regimens experienced a relative risk of 3.06 for grade 3 and 4 fatigue, joint pain in the arms and legs favoring CDK4/6 inhibitor.

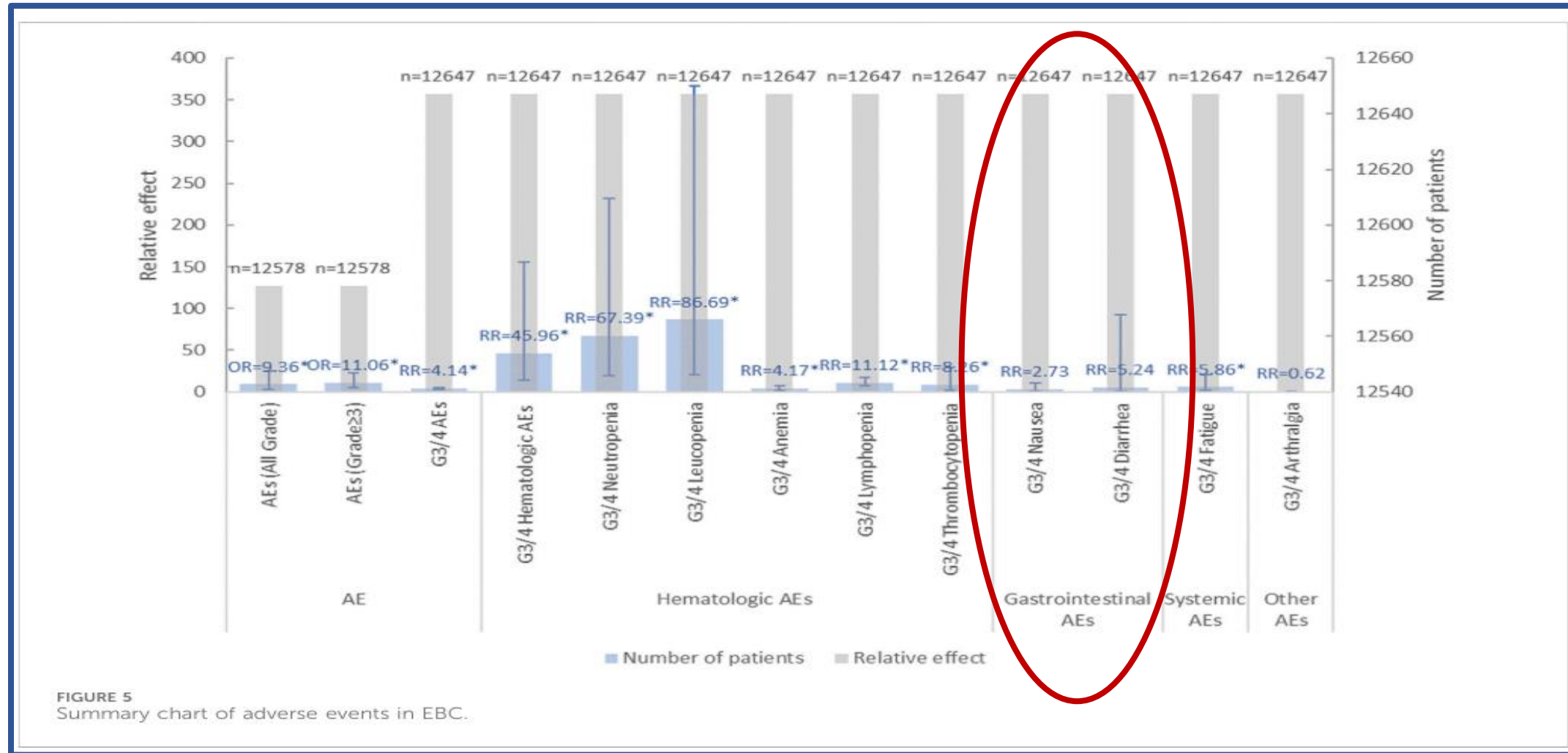
Are Fatigue Data Properly Captured?

Dr. Rugo says that clinical trial data on fatigue with these drugs often do not match her patients' actual experiences. "We're not all that great at assessing fatigue," she stated.

Studies on CDK4/6 inhibitors show that about a third of patients report fatigue, she noted. "But if you talk to breast oncologists who treat patients with CDK4/6 inhibitors, almost everybody has some degree of fatigue. So why are we missing it in these studies?"

The definition of fatigue that researchers use may be one problem, as it is sometimes referred to as asthenia or weakness, she explained. "We really need to add [the terms] together."

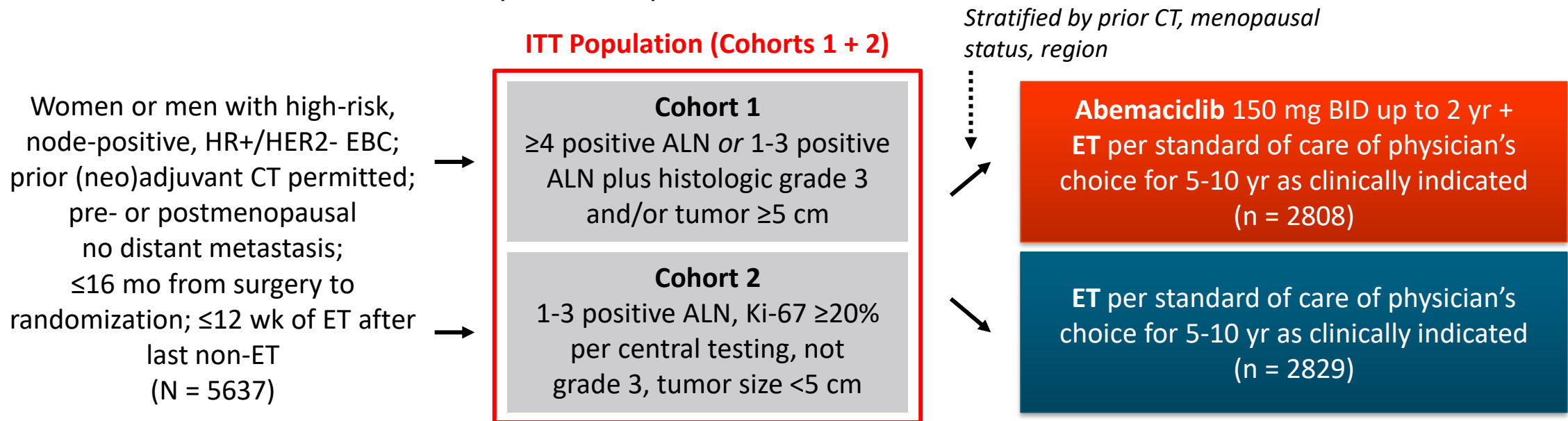
Gastrointestinal Yan Etkiler



The adverse events of CDK4/6 inhibitors for HR+/ HER2- breast cancer: an umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials. doi: 10.3389/fphar.2024.1269922

monarchE: Adjuvant Abemaciclib + ET in High-Risk, Node-Positive, HR+/HER2- EBC

- International, randomized, open-label phase III trial

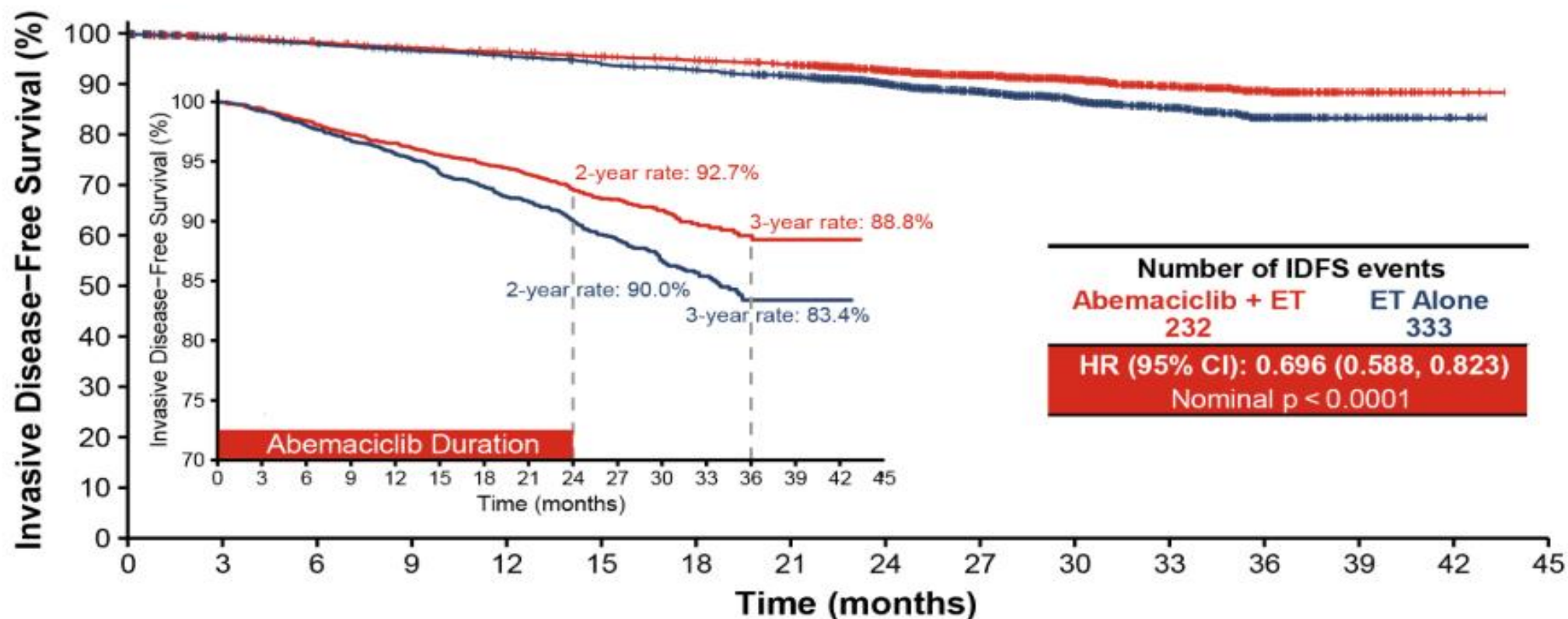


- Primary endpoint: iDFS

- Planned for after ~390 iDFS events (~85% power, assumed iDFS hazard ratio of 0.73, cumulative 2-sided $\alpha = 0.05$)
- Current primary outcome efficacy analysis occurred after 395 iDFS events in ITT population

- Key secondary endpoints: iDFS in Ki-67 high (≥20%) population, distant RFS, OS, safety, PRO, PK

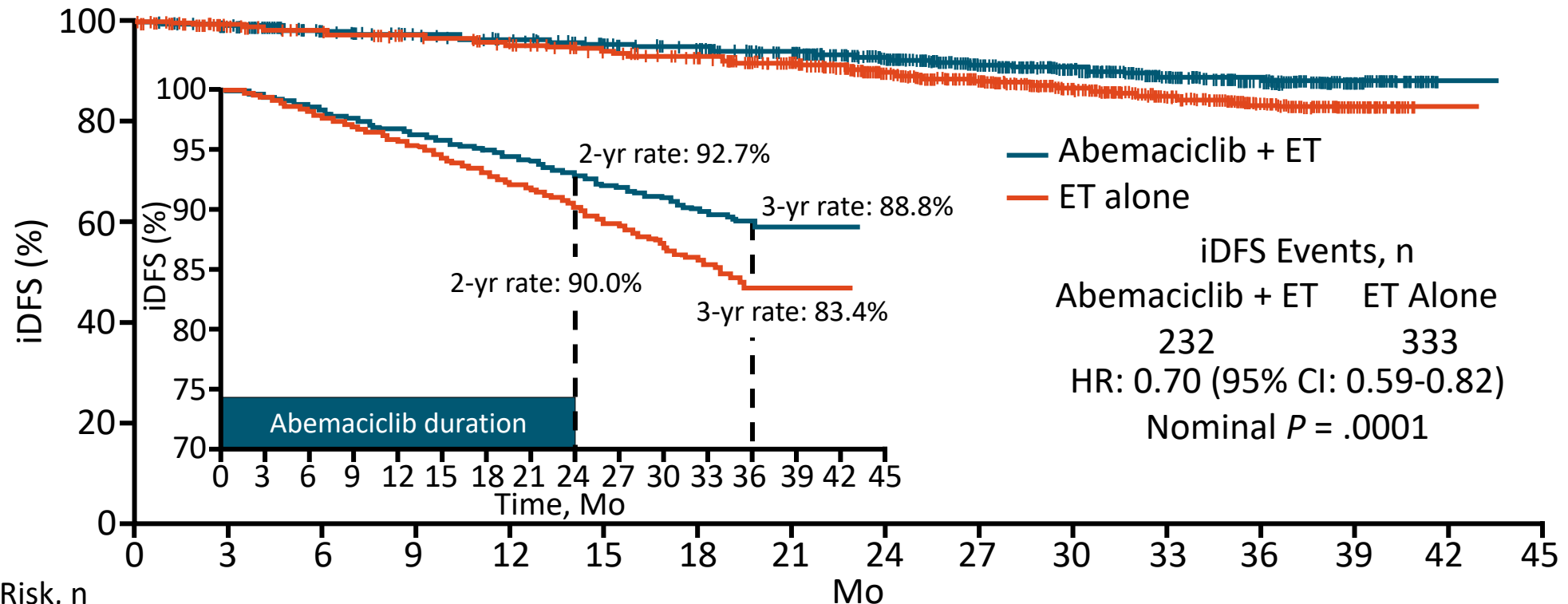
monarchE – Primary Endpoint iDFS at 3 years



Number at risk																
Abemaciclib + ET	2808	2680	2621	2579	2547	2508	2477	2430	1970	1287	919	522	275	67	8	0
	2829	2700	2652	2608	2572	2513	2472	2400	1930	1261	906	528	281	64	10	0

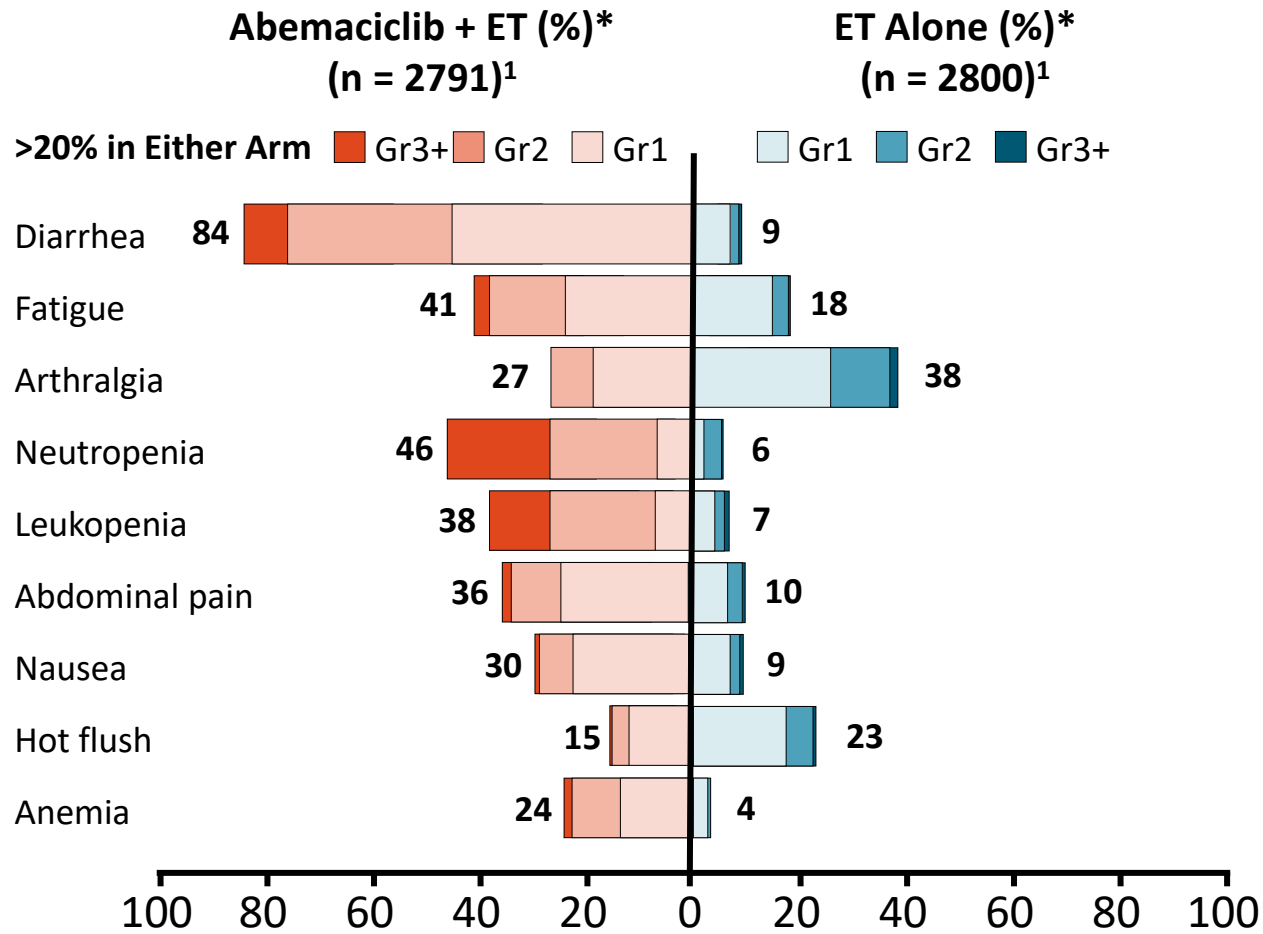
30.4% reduction in the risk of developing an IDFS event.
The absolute difference in IDFS rates between arms was 5.4% at 3 years.
FDA approval in adjuvant setting October 2021

monarchE: Hastalıksız Sağkalım



- 30.4% reduction in the risk of developing an iDFS event
- Absolute difference in 3-yr iDFS rates between arms: 5.4%

monarchE: Güvenirlik



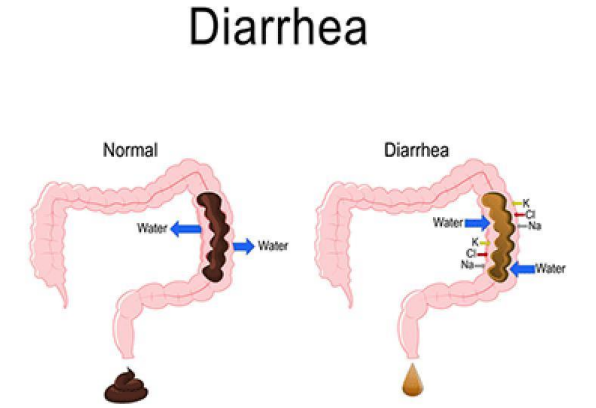
*Includes all patients who received ≥ 1 dose of study treatment.

- More grade ≥ 3 AEs with abemaciclib + ET than with ET alone: 49.7% vs 16.3%

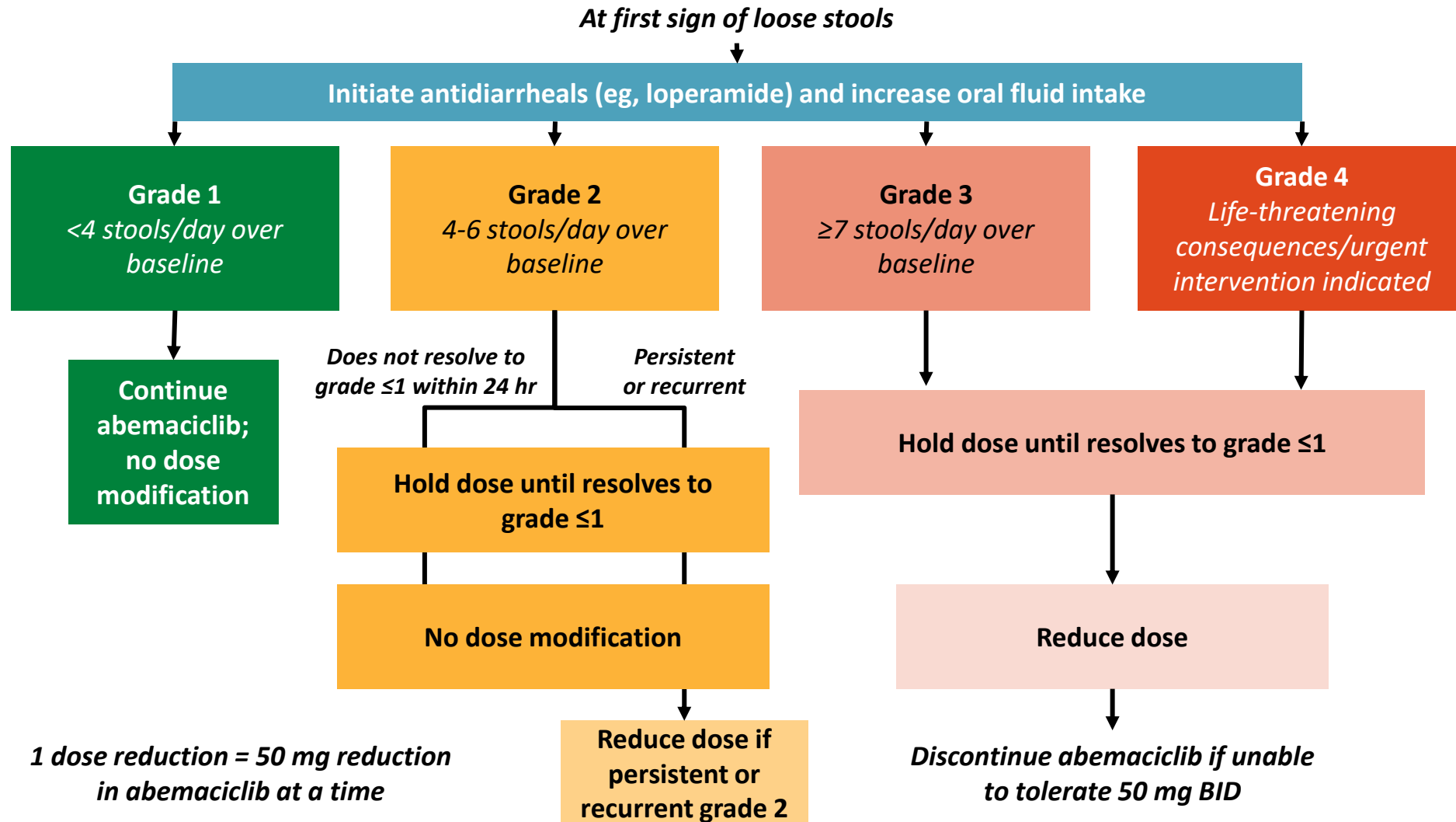
Dose Modification ² , %	Abema + ET (n = 2791)
Dose reduction due to AEs	43.4
Dose held due to AEs	61.7
Discontinuation of abemaciclib due to AEs	18.5
Discontinuation of abemaciclib and ET due to AEs	6.5

Özet

- Hastaların %8'inde 3. derece ishal görüldü
- Hiçbir hastada 4. derece ishal görülmedi
- Hastaların %76'sında 1. veya 2. derece ishal görüldü
- Abemasiklib + ET alan hastaların %5'i ishal nedeniyle tedaviyi bırakmıştır.
- İshalli hastaların %23'ünde dozun kesilmesi, %21'inde ise dozun azaltılması gerekti
- İshal vakasının ortalama başlangıcı 8 gün
- 2. ve 3. derece ishalin düzelmesi için ortalama 5-6 gün sürüyor
- MonarchE çalışması ishale bağlı bir ölümü içeriyordu.



Abemasiklib İlişkili Diyare Yönetimi



Uncomplicated diarrhoea*

Oral hydration
Dietary modification
Loperamide (4 mg initially, 2 mg after every loose stool to maximum of 16 mg/day)
Avoid skin irritation
Notify treating physician

Complicated diarrhoea** (e.g. fluid depletion, vomiting, fever)

Administer:
Loperamide (4 mg initially, 2 mg after every loose stool to maximum of 16 mg/day)
IV fluids and electrolytes
Daily evaluation:
CBC
Electrolytes
Urinary output

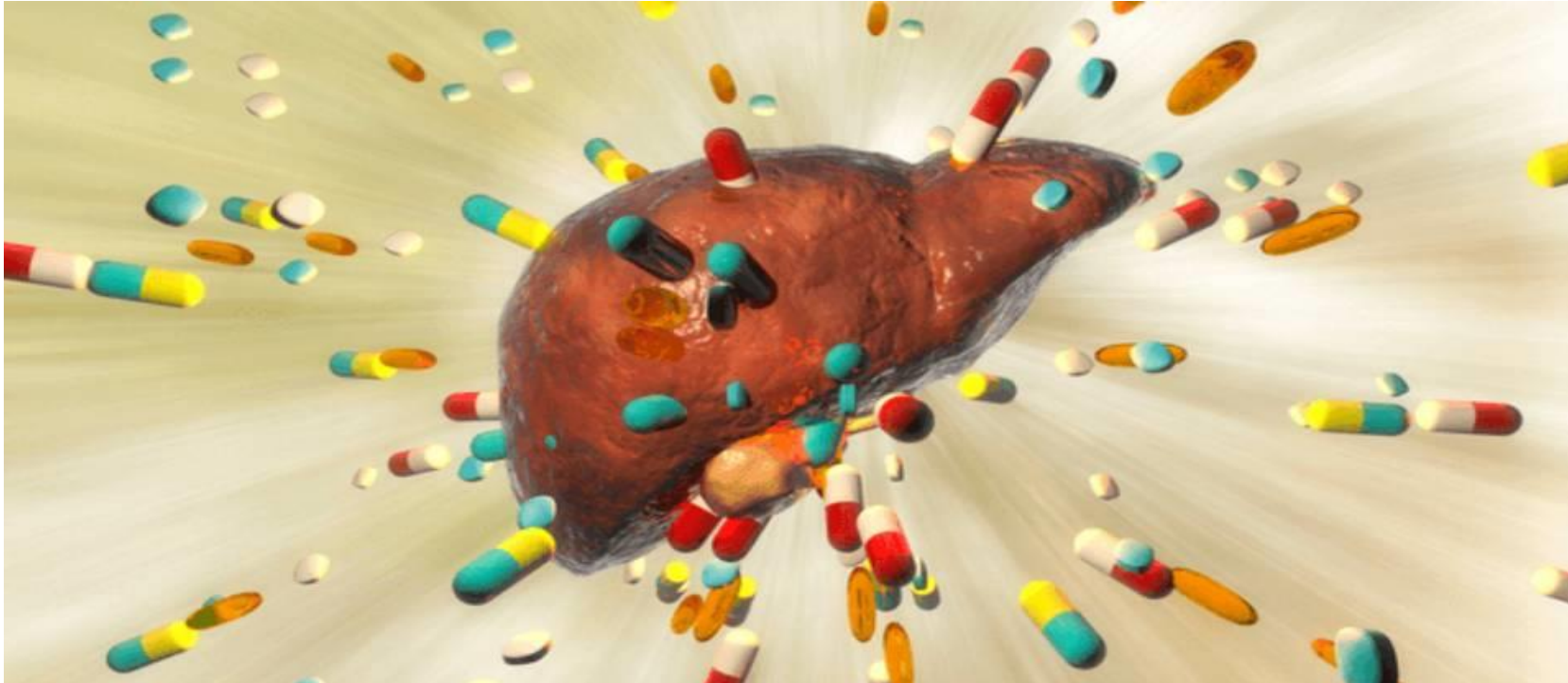
Consider octreotide:
SC 100–150 µg tds
or
IV 25–50 µg tds
Escalation up to 500 µg tds

Consider antibiotics:
Fluoroquinolones
Metronidazole
Broad spectrum

Stool evaluation:
Blood and stool microbiology testing***

Hepatotoksisite

- Herhangi bir derecede %10-15 görlmekte
- Randomize alışmalarda lmcl vaka olmamış



Liver toxicity of CDK4/6 inhibitors led to some degree of treatment discontinuation for the vast majority (95%) of respondents (Figure 3).



OPEN ACCESS

EDITED BY
Dirk Geerts,
University of Amsterdam, Netherlands

REVIEWED BY
Jürgen Geisler,
Faculty of Medicine, University of Oslo,
Norway
Marzia Locatelli,
European Institute of Oncology (IEO), Italy

*CORRESPONDENCE
Marina Elena Cazzaniga
✉ Marina.cazzaniga@unimib.it

RECEIVED 25 June 2023
ACCEPTED 26 September 2023
PUBLISHED 26 October 2023

CITATION
Cazzaniga ME, Ciaccio A, Danesi R,
Duhoux FP, Girmenia C, Zaman K,
Lindman H, Luppi F, Mavroudis D, Paris I,
Olubukola A, Samreen A, Schem C,
Singer C and Snegovoy A (2023) Late onset
toxicities associated with the use of CDK 4/
6 inhibitors in hormone receptor positive

High rate of treatment discontinuation due to CDK4/6 inhibitors-related liver toxicity

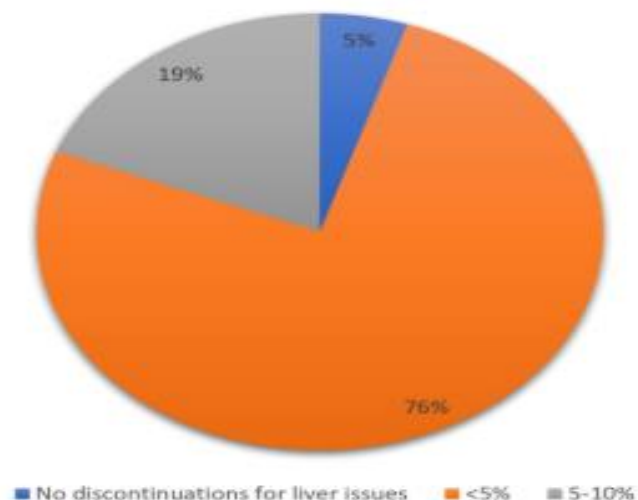


FIGURE 2

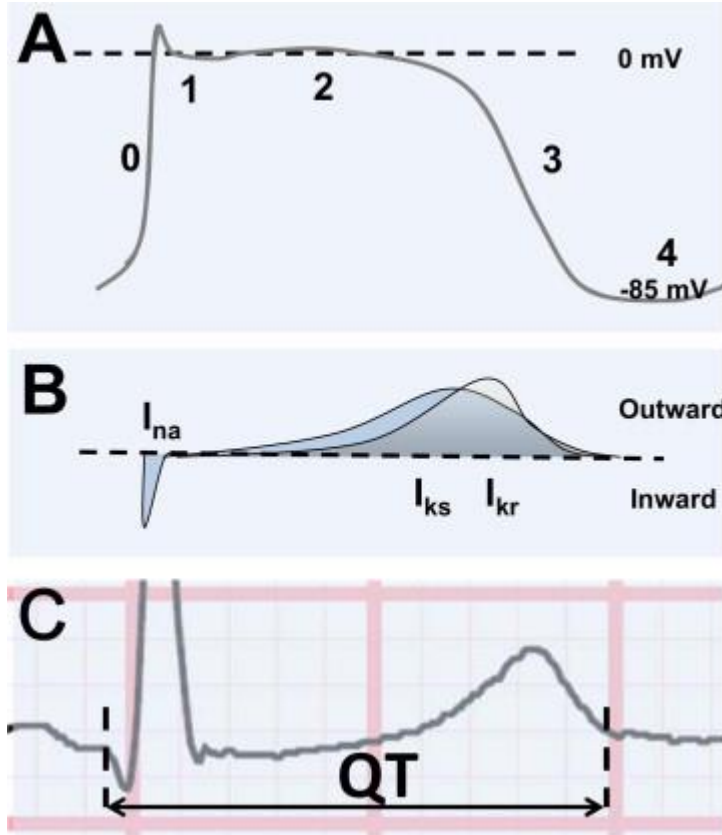
Results to the following question: Is neutropenia a major cause of CDK 4/6 inhibitors discontinuation in the clinical practice?

Hepatobiliyer Toksisite Yönetimi

	Derece 1* (>NÜS- 3 xNÜS)	Derece 2* (>3 ila 5 x NÜS)	Derece 3* (>5 ila 20 x NÜS)	Derece 4* (>20 x NÜS)
2 x NÜS üzerinde total bilirubin artışının eşlik etmediği, başlangıca göre AST ve / veya ALT yükselmeleri**	Herhangi bir doz ayarlaması gerekmez.	Başlangıç derece <2: Başlangıçtaki dereceye eşit veya bu derece altına düşüş olana kadar dozlara ara verilir, ardından VALAMOR'a aynı doz düzeyinden devam edilir. Başlangıç derece 2: Dozlara herhangi bir ara verilmez.	Başlangıçtaki dereceye eşit veya bu derece altına düşüş olana kadar Ribosiklib dozuna ara verilir, ardından bir sonraki düşük doz düzeyinden devam edilir. Eğer derece 3 tekrar görülürse, Ribosiklib tedavisi kesilir.	Ribosiklib tedavisi kesilir.
Kolestaz yokluğunda AST ve/veya ALT'de total bilirubin artışının eşlik ettiği kombine yükselmeler	Eğer hastalar başlangıçtaki derece fark etmeksizin total bilirubin >2x NÜS ile birlikte ALT ve/veya AST> 3x NÜS geliştirirse, Ribosiklib tedavisi kesilir.			

- Hepatobiliyer toksisite olayları nedeniyle dozlara ara verme ve/veya doz ayarlamaları, Ribosiklib artı herhangi bir kombinasyon ile %10,4, ağırlıklı olarak ALT düzeyinde yükselme (%6,9) ve/veya AST düzeyinde yükselme (%6,1) nedeniyle bildirilmiştir.
- Ribosiklib artı herhangi bir kombinasyon tedavisinin **anormal karaciğer fonksiyonu** testleri veya **hepatotoksisite nedeniyle kesilmesi** hastaların sırasıyla **%2,3** ve **%0,4**'ünde olmuştur.

QT uzaması



Erkeklerde > 440 ms ya da kadınlarda > 460 ms ise QTc

QTc > 500 ms olması artmış torsades de pointes riski ile ilişkilidir.

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

Balzett

$$QTc = RR^{1/3}$$

Fredericia

$$QTc = QT + 0,154(1 - RR)$$

Framingham

$$QTc = QT + 1,75(Fc - 60)$$

Hodges



Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial

Debu Tripathy, Seock-Ah Im, Marco Colleoni, Fabio Franke, Aditya Bardia, Nadia Harbeck, Sara A Hurvitz, Louis Chow, Joohyuk Sohn, Keun Seok Lee, Saul Campos-Gomez, Rafael Villanueva Vazquez, Kyung Hae Jung, K Govind Babu, Paul Wheatley-Price, Michelino De Laurentiis, Young-Hyuck Im, Sherko Kuemmel, Nagi El-Saghir, Mei-Ching Liu, Gary Carlson, Gareth Hughes, Ivan Diaz-Padilla, Caroline Germa, Samit Hirawat, Yen-Shen Lu

	Ribociclib group (n=335)			Placebo group (n=337)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Any	72 (21%)	210 (63%)	47 (14%)	217 (64%)	88 (26%)	12 (4%)
Neutropenia*	51 (15%)	170 (51%)	33 (10%)	14 (4%)	10 (3%)	2 (1%)
Hot flush	113 (34%)	1 (<1%)	0	113 (34%)	0	0
Nausea	104 (31%)	2 (1%)	0	65 (19%)	1 (<1%)	0
Leucopenia†	57 (17%)	44 (13%)	4 (1%)	15 (4%)	4 (1%)	0
Arthralgia	97 (29%)	3 (1%)	0	89 (26%)	3 (1%)	0
Fatigue	75 (22%)	4 (1%)	0	83 (25%)	0	0
Headache	77 (23%)	0	0	79 (23%)	3 (1%)	0
Anaemia‡	60 (18%)	10 (3%)	0	27 (8%)	7 (2%)	0
Diarrhoea	63 (19%)	5 (1%)	0	62 (18%)	1 (<1%)	0
Vomiting	59 (18%)	5 (1%)	0	54 (16%)	2 (1%)	0
Alopecia	63 (19%)	NA	NA	39 (12%)	NA	NA
Back pain	56 (17%)	4 (1%)	0	61 (18%)	4 (1%)	0
Constipation	55 (16%)	0	0	42 (12%)	0	0
Pyrexia	49 (15%)	2 (1%)	0	27 (8%)	0	0
Cough	50 (15%)	0	NA	39 (12%)	0	NA

Upper respiratory tract infection

30 (11%)

4 (1%)

0

Electrocardiogram QT prolonged

33 (10%)

4 (1%)

0

Myalgia	34 (10%)	0	0	31 (9%)	0	0
Pain in extremity	34 (10%)	0	0	31 (9%)	3 (1%)	0
Stomatitis	32 (10%)	2 (1%)	0	25 (7%)	1 (<1%)	0

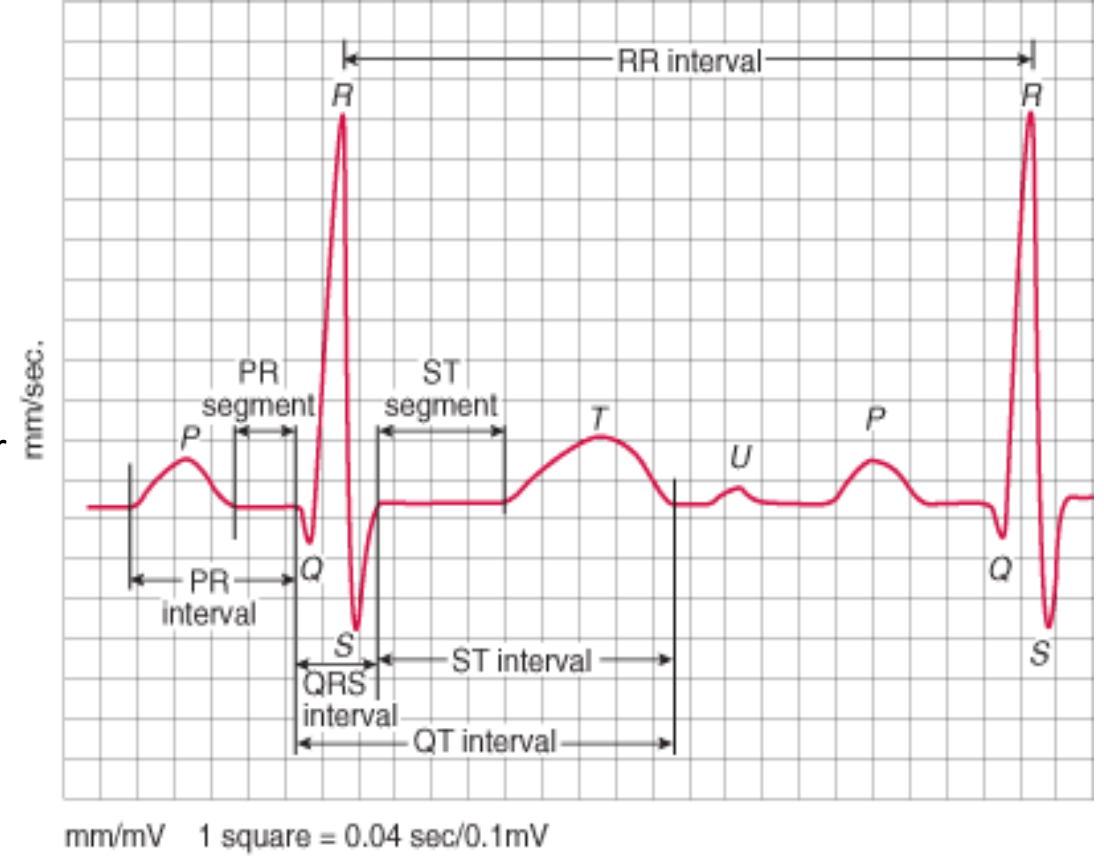
MONALEESA-3 Update: AEs of Special Interest

AE of Special Interest, n (%)	Ribociclib + FULV (n = 483)			Placebo + FULV (n = 241)		
	All Grade	Grade 3	Grade 4	All Grade	Grade 3	Grade 4
Hematologic						
▪ Neutropenia	348 (72.0)	245 (50.7)	36 (7.5)	9 (3.7)	2 (0.8)	0
▪ Leukopenia	157 (32.5)	79 (16.4)	3 (0.6)	4 (1.7)	0	0
▪ Anemia	97 (20.1)	19 (3.9)	0	21 (8.7)	7 (2.9)	0
▪ Thrombocytopenia	45 (9.3)	5 (1.0)	1 (0.2)	6 (2.5)	0	0
▪ Other	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0
Nonhematologic						
▪ Infections	283 (58.6)	39 (8.1)	0	108 (44.8)	10 (4.1)	0
▪ Pulmonary toxicity	184 (38.1)	10 (2.1)	2 (0.4)	77 (32.0)	7 (2.9)	1 (0.4)
▪ ILD/pneumonitis	10 (2.1)	2 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0
▪ Hepatobiliary toxicity	117 (24.2)	51 (10.6)	16 (3.3)	43 (17.18)	13 (5.4)	2 (0.8)
▪ Renal toxicity	64 (13.3)	7 (1.4)	1 (0.2)	13 (5.4)	0	0
▪ QT interval prolongation	41 (8.5)	14 (2.9)	1 (0.2)	5 (2.1)	3 (1.2)	0
▪ Pulmonary embolism	27 (5.6)	13 (2.7)	1 (0.2)	15 (6.2)	8 (3.3)	1 (0.4)
▪ Reproductive toxicity	2 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0

- Ribosiklib artı letrozol ile tedavi edilen metastatik meme kanserli 334 hastanın 12'sinde (%3,6) 480 milisaniyenin üzerinde QTcF meydana geldi.
- QTc uzaması genellikle ribosiklib tedavisinin ilk 4 haftasında (doza bağlı) ortaya çıkar
- 1 Fridericia formülü: $QTcF = QT / (RR^{1/3})$

Risk faktörleri

- Tedaviden Önce $Q_{tcf} > 450$ Msn
- Ventriküler Aritmi Öyküsü
- Uzun QT Sendromu (LQTS)
- Yakın Zamanda Geçirilmiş Miyokard Enfarktüsü,
- Konjestif Kalp Yetmezliği, Kararsız Angina Ve Bradikardiler Dahil Kontrol Edilemeyen Veya Önemli Kalp Hastalıkları
- Düzeltilmemiş Elektrolit Anormallikleri
- Ribosiklib Klirensini Azaltabilecek Eş Zamanlı İlaçlar;
- Güçlü CYP3A İnhibitörleri
- Q_{tc} Aralığını Uzatabilecek Eş Zamanlı İlaçlar.



Önlemler

- EKG'yi başlangıçta, 1. döngünün 14. gününde, 2. döngüden önce ve klinik olarak gerektiğinde gerçekleştirilmeli.
- QTc uzaması veya ventriküler aritmi riski yüksek olan hastalarda daha sık EKG izlemesi önerilir.
- Başlangıçta ve 2 ila 6. döngülerden önce ve klinik olarak endike olduğu şekilde elektrolitleri (potasyum, kalsiyum, magnezyum ve fosfat dahil) izlenmeli
- Ribociclib'e başlamadan veya devam etmeden önce anormallikleri düzeltilmeli.
- Hastanın mevcut ilaçlarını değerlendirin ve mümkünse QTc aralığını uzatabilecek veya ribosiklib klerensini azaltabilecek ilaçları kesilmeli

Hasta Eđitimi

- Herhangi Bir Deęiřiklięi Tedavi Ekibine Bildirmek:
- Solunum Düzenindeki Herhangi Bir Değişiklik
- Ekstremitelerde řiřlik
- Çarpıntı
- Göęüs Ağrısı Veya Nefes Darlığı



Acil Hekime Bařvurmak



Doz Modifikasyonları - QT Uzaması

QTcF >480 milisaniye gösteren EKG'ler

1. Dozlara ara verilmelidir.
2. Eğer QTcF uzaması <481 milisaniyeye düzelirse tedaviye sonraki düşük doz düzeyinden devam edilir.
3. Eğer QTcF $\geq$ 481 milisaniye tekrar görülürse, QTcF <481 milisaniyeye düzelene kadar ara verilir ve bir sonraki düşük doz düzeyinden devam edilir.

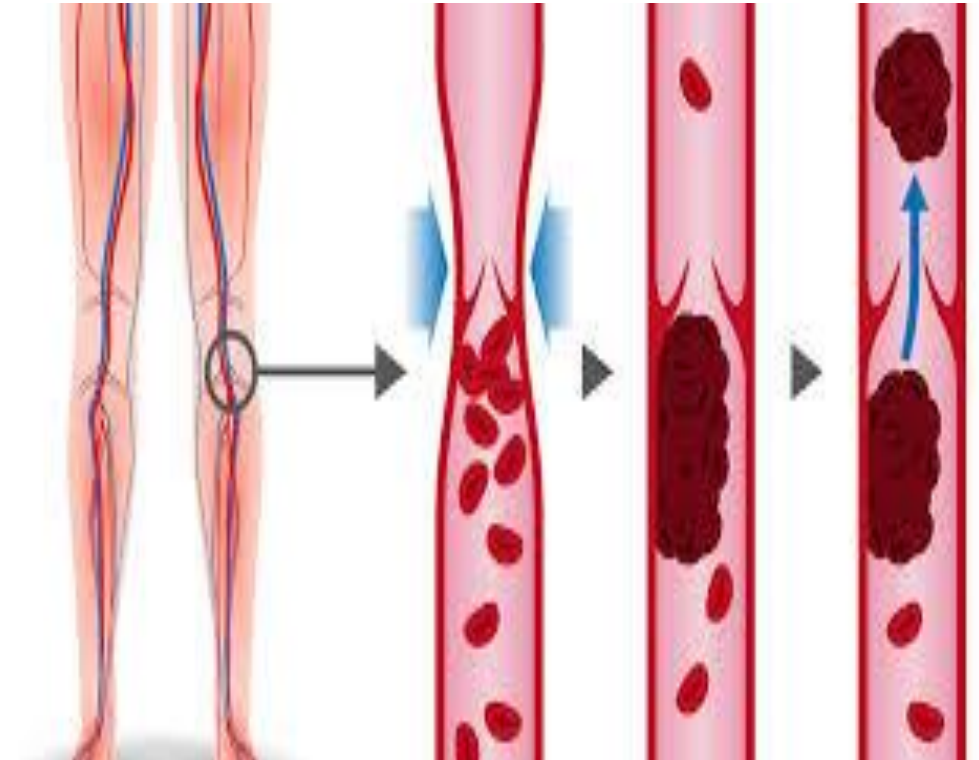
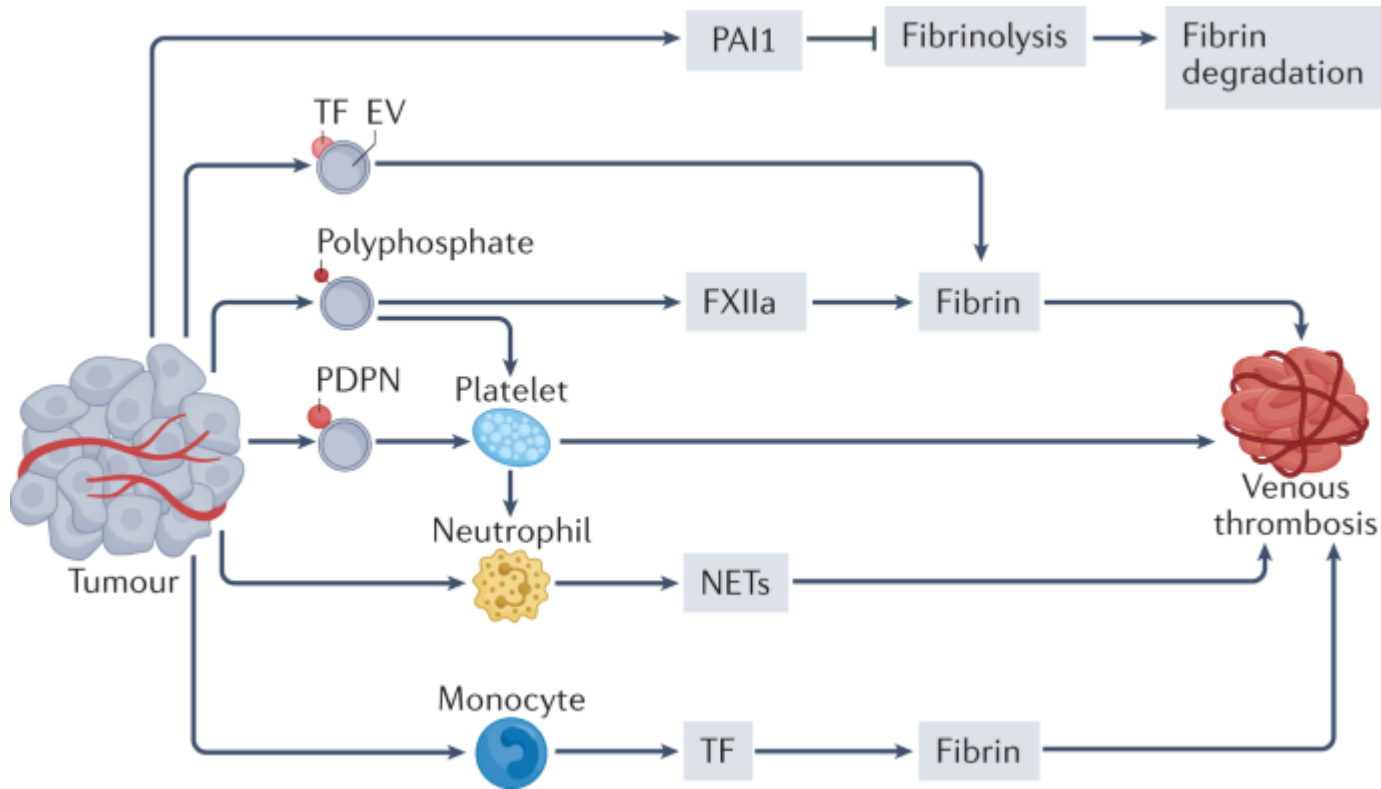
QTcF >500 milisaniye gösteren EKG'ler

Eğer QTcF değeri EKG'de >500 milisaniye ise, QTcF <481 milisaniye olana kadar ara verilir, ardından bir sonraki düşük doz düzeyinden devam edilir.

Eğer >500 milisaniyeye QTcF aralığı uzaması veya başlangıca göre >60 milisaniye değişiklik, Torsade de pointes veya polimorfik ventriküler taşikardi ya da ciddi aritmi işaretleri/belirtileri ile bir arada görülürse, ilaç tedavisi kalıcı olarak kesilir.

- QT Uzaması Ve Senkop Nedeniyle Dozlara Ara Verme/Doz Ayarlamaları Hastaların **%2,3'ünde** Bildirilmiştir.¹
- Torsade De Pointes Vakaları **Bildirilmemiştir**.¹
- Olayın Başlangıcına Kadar Geçen Medyan Süre: **15 Gün**
- Dozlara Ara Verildiğinde Ve/Veya Doz Azaltıldığında **Geri Dönüslü** Olmuştur.¹
- Medyan Olay Süresi **2.1 Hafta**²

Venoz Tromboemboli



Khorana, A.A., Mackman, N., Falanga, A. *et al.* Cancer-associated venous thromboembolism. *Nat Rev Dis Primers*

Outcome, %	Palbociclib + Letrozole (n = 444)	Placebo + Letrozole (n = 222)					
Serious AE	19.6	12.6					
Serious AE occurring in ≥ 1% of pts ▪ Febrile neutropenia ▪ Pulmonary embolism	AE of Special Interest, n (%)	Ribociclib + FULV (n = 483)			Placebo + FULV (n = 241)		
		All Grade	Grade 3	Grade 4	All Grade	Grade 3	Grade 4
AE-related discontinuation	Hematologic						
	▪ Neutropenia	348 (72.0)	245 (50.7)	36 (7.5)	9 (3.7)	2 (0.8)	0
	▪ Leukopenia	157 (32.5)	79 (16.4)	3 (0.6)	4 (1.7)	0	0
	▪ Anemia	97 (20.1)	19 (3.9)	0	21 (8.7)	7 (2.9)	0
	▪ Thrombocytopenia	45 (9.3)	5 (1.0)	1 (0.2)	6 (2.5)	0	0
AE-related death	▪ Other	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0
	Nonhematologic						
	▪ Infections	283 (58.6)	39 (8.1)	0	108 (44.8)	10 (4.1)	0
	▪ Pulmonary toxicity	184 (38.1)	10 (2.1)	2 (0.4)	77 (32.0)	7 (2.9)	1 (0.4)
	▪ ILD/pneumonitis	10 (2.1)	2 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0
	▪ Hepatobiliary toxicity	117 (24.2)	51 (10.6)	16 (3.3)	43 (17.18)	13 (5.4)	2 (0.8)
	▪ Renal toxicity	64 (13.3)	7 (1.4)	1 (0.2)	13 (5.4)	0	0
	▪ QT interval prolongation	41 (8.5)	14 (2.9)	1 (0.2)	5 (2.1)	3 (1.2)	0
▪ Pulmonary embolism	27 (5.6)	13 (2.7)	1 (0.2)	15 (6.2)	8 (3.3)	1 (0.4)	
▪ Reproductive toxicity	2 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	

Finn R, et al. ASCO 2016. Abstract 507.

Finn R, et al. ASCO 2016.
Abstract 507.

monarchE: VTE—Characterization and Management

- Abemaciclib ile VTE insidansı daha yüksek
- Çoğu hasta bir VTE sonrasında abemaciclib'e devam etti
- VTE'ler antikoagülan tedavisiyle iyi tedavi edildi (hastaların %94'ünde kullanıldı)
- Tamoksifen AI'lerle karşılaştırıldığında sayısal olarak daha yüksek VTE insidansı ile ilişkilendirildi

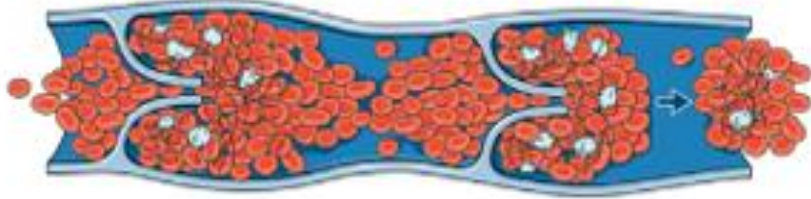
Outcome, n (%)	Abemaciclib + ET (n = 2791)		ET (n = 2800)	
	Any Gr	Gr ≥3	Any Gr	Gr ≥3
Patients with ≥1 VTE TEAE	67 (2.4)	37 (1.3)	16 (0.6)	7 (0.3)
▪ DVT*	45 (1.6)	12 (0.4)	13 (0.5)	3 (0.1)
▪ Embolism + PE [†]	27 (1.0)	27 (1.0)	4 (0.1)	4 (0.1)
▪ PE	26 (0.9)	26 (0.9)	4 (0.1)	4 (0.1)
Patients with SAE of VTE	33 (1.2)		8 (0.3)	
▪ SAE of PE [‡]	17 (0.6)		4 (0.1)	
Discontinuation	13 (0.5)		2 (0.1)	
VTE by first ET (tamoxifen; abema arm, n = 857; ET arm, n = 898)	35 (4.1)	19 (2.2)	6 (0.7)	4 (0.4)
▪ DVT	23 (2.7)	5 (0.6)	5 (0.6)	3 (0.3)
▪ Embolism + PE	14 (1.6)	14 (1.6)	1 (0.1)	1 (0.1)
VTE by first ET (AI; abema arm, n = 1929; ET arm, n = 1892)	32 (1.7)	18 (0.9)	10 (0.5)	3 (0.2)
▪ DVT	22 (1.1)	7 (0.4)	8 (0.4)	0
▪ Embolism + PE	13 (0.7)	13 (0.7)	3 (0.2)	3 (0.2)

Trial	Study design	Agent	No. of patients	Median duration of exposure (mo)	No. of VTE events	VTE incidence (%)	VTE/100 person-years	No. of arterial thrombosis events	Arterial thrombosis incidence (%)	Arterial thrombosis/100 person-years	No. of total thrombosis events	Total thrombosis incidence (%)	Total thrombosis/100 person-years
PALOMA 1 [31,32]	Phase II	Palbociclib	84	13.8	4	4.8	4.1	NR	—	—	4	4.8	4.1
PALOMA 2 [34]	Phase III	Palbociclib	444	19.8	6	1.4	0.8	1	0.2	0.1	7	1.6	1.0
PALOMA 3 [33,35,36]	Phase III	Palbociclib	347	7.63	6	1.7	2.7	NR	—	—	6	1.7	2.7
PALLAS [39]	Phase III	Palbociclib	2883	18.0	47	1.6	1.1	5	0.2	0.1	52	1.8	1.2
MONALEESA 2 [44,45,47]	Phase III	Ribociclib	334	13	2	0.6	0.6	NR	—	—	2	0.6	0.6
MONALEESA 3 [44,49–51]	Phase III	Ribociclib	483	15.8	27	5.6	4.2	NR	—	—	27	5.6	4.2
MONALEESA 7 [44,46,52,53]	Phase III	Ribociclib	335	24	11	3.3	1.6	2	0.6	0.3	13	3.9	1.9
MONARCH 1 [16]	Phase II	Abemaciclib	132	5.0	1	0.8	1.8	1	0.8	1.8	2	1.5	3.6
MONARCH 2 [58]	Phase III	Abemaciclib	441	14	21	4.8	4.1	NR	—	—	21	4.8	4.1
MONARCH 3 [58,60]	Phase III	Abemaciclib	327	14.9	20	6.1	4.9	NR	—	—	20	6.1	4.9
monarchE [15]	Phase III	Abemaciclib	2808	14	63	2.2	1.9	NR	—	—	63	2.2	1.9
MONARCH-Plus [64]	Phase III	Abemaciclib	311	12.1	8	2.6	2.6	3	1.0	1.0	11	3.5	3.5
Watson et al. (2022) [28]	Observational Cohort	Abemaciclib	364	6.5	18	4.9	9.1	10	2.7	5.1	27	7.4	13.7
West et al. (2021) [27]	Observational Cohort	Palbociclib ^a	266	10.9	21	7.9	8.7	11	4.1	4.6	29	10.9	12.0
Gervaso et al. (2020) [26]	Observational Cohort	Palbociclib ^b	424	NR	38	9.0	—	NR	—	—	38	9.0	—
Abdel-Razeq et al. (2022) [54]	Observational Cohort	Ribociclib	305	8	5	1.6	2.5	1	0.3	0.5	6	2.0	3.0

Thromboembolic events Incidence, % (events/ 100 person-y)	Palbociclib					Ribociclib				Abemaciclib					
	PALOMA 1	PALOMA 2	PALOMA 3	PALLAS	Real world	MONALEESA 2	MONALEESA 3	MONALEESA 7	Real world	MONARCH 1	MONARCH 2	MONARCH 3	MONARCH-Plus ^a	monarchE	Real world
VTE	4.8% (4.1)	1.4% (0.8)	1.7% (2.7)	1.6% (1.1)	7.9-9.0% (8.7)	0.6% (0.6)	5.6% (4.2)	3.3% (1.6)	1.6% (2.5)	0.8% (1.8)	4.8% (4.1)	6.1% (4.9)	2.6% (2.6)	2.2% (1.9)	4.9% (9.1)
DVT	0% (0)	0.5% (0.3)	0.3% (0.5)	0.3% (0.2)	4.9-5.4% (5.4)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	2.3% (1.9)	2.8% (2.2)	—	1.1% (0.9)	2.2% (4.1)
PE	4.8% (4.1)	0.9% (0.5)	0.9% (1.4)	0.7% (0.4)	2.3-2.4% (2.5)	0.6% (0.6)	5.6% (4.2)	3.0% (1.5)	1.0% (1.5)	0.8 (1.8)	2.5% (2.1)	3.4% (2.7)	—	0.9% (0.8)	2.7% (5.1)
Visceral vein thrombosis	0% (0)	0% (0)	0.6% (0.9)	0.1% (0.1)	0.8-2.4% (0.8)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	—	0.2% (0.2)	0.3% (0.5)
Cerebral venous thrombosis	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0.3% (0.2)	0.7% (1.0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	—	0.1% (0.1)	0% (0)
Superficial thrombophlebitis	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	—	0% (0)	0.3% (0.5)
Device/line-associated thrombosis	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0.03% (0.02)	0-0.4% (0.4)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	—	0.1% (0.1)	0% (0)
Arterial thrombosis	NR	0.2% (0.1)	NR	0.2% (0.1)	4.1% (4.6)	NR	NR	0.6% (0.3)	0.3% (0.5)	0.8% (1.8)	NR	NR	1.0% (1.0)	NR	2.7% (5.1)
Stroke	NR	0.2% (0.1)	NR	0.03% (0.02)	1.5% (1.7)	NR	NR	0.3 (0.2)	0% (0)	0% (0)	NR	NR	0% (0)	NR	1.4% (2.5)
Acute coronary syndrome	NR	0% (0)	NR	0.03% (0.02)	1.3% (1.2)	NR	NR	0.3 (0.2)	0% (0)	0% (0)	NR	NR	0% (0)	NR	0.3% (0.5)
TIA	NR	0% (0)	NR	0.1% (0.1)	1.5% (1.7)	NR	NR	0 (0%)	0% (0)	0% (0)	NR	NR	0% (0)	NR	0.6% (1.0)
Peripheral artery thrombosis	NR	0% (0)	NR	0% (0)	0% (0)	NR	NR	0 (0%)	0.3% (0.5)	0.8 (1.8)	NR	NR	1.0% (1.0)	NR	0.3% (0.5)
Left ventricular thrombus	NR	0% (0)	NR	0% (0)	0% (0)	NR	NR	0 (0%)	0% (0)	0% (0)	NR	NR	0% (0)	NR	0.3% (0.5)

Klinik Çalışma vs Gerçek Yaşam

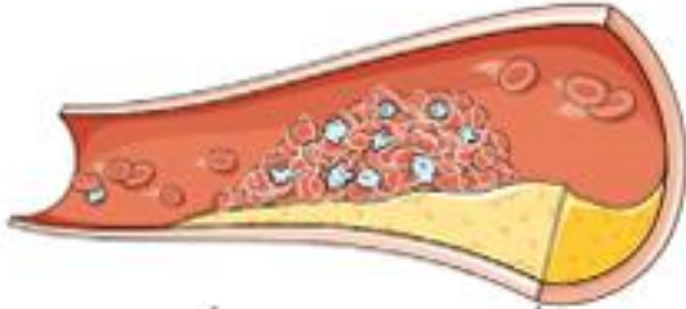
Venous Thromboembolism



Agent	Clinical Trials	Real World	Fold increase
<i>Incidence (%)</i>			
Palbociclib	1.4-4.8%	7.9-9.0%	1.6-6.4
Ribociclib	0.6-5.6%	1.6%	0.3-2.1
Abemaciclib	0.8-6.1%	4.9%	0.8-6.1
<i>Events/100-person-yr</i>			
Palbociclib	0.8-4.1	8.7	2.1-10.9
Ribociclib	0.6-4.2	2.5	0.6-4.2
Abemaciclib	1.8-4.9	9.1	1.9-5.1

- Her 3 ajan için rapor edilen klinik çalışma oranlarıyla karşılaştırıldığında gerçek dünyadaki VTE oranları fazla
- Gerçek dünya pratiğinde yürütülen çalışmalar arasında
En fazla risk artışına sahip olan ajan palbosiklib idi
Ribociclib en düşük VTE riskine sahipti

Arterial thrombosis

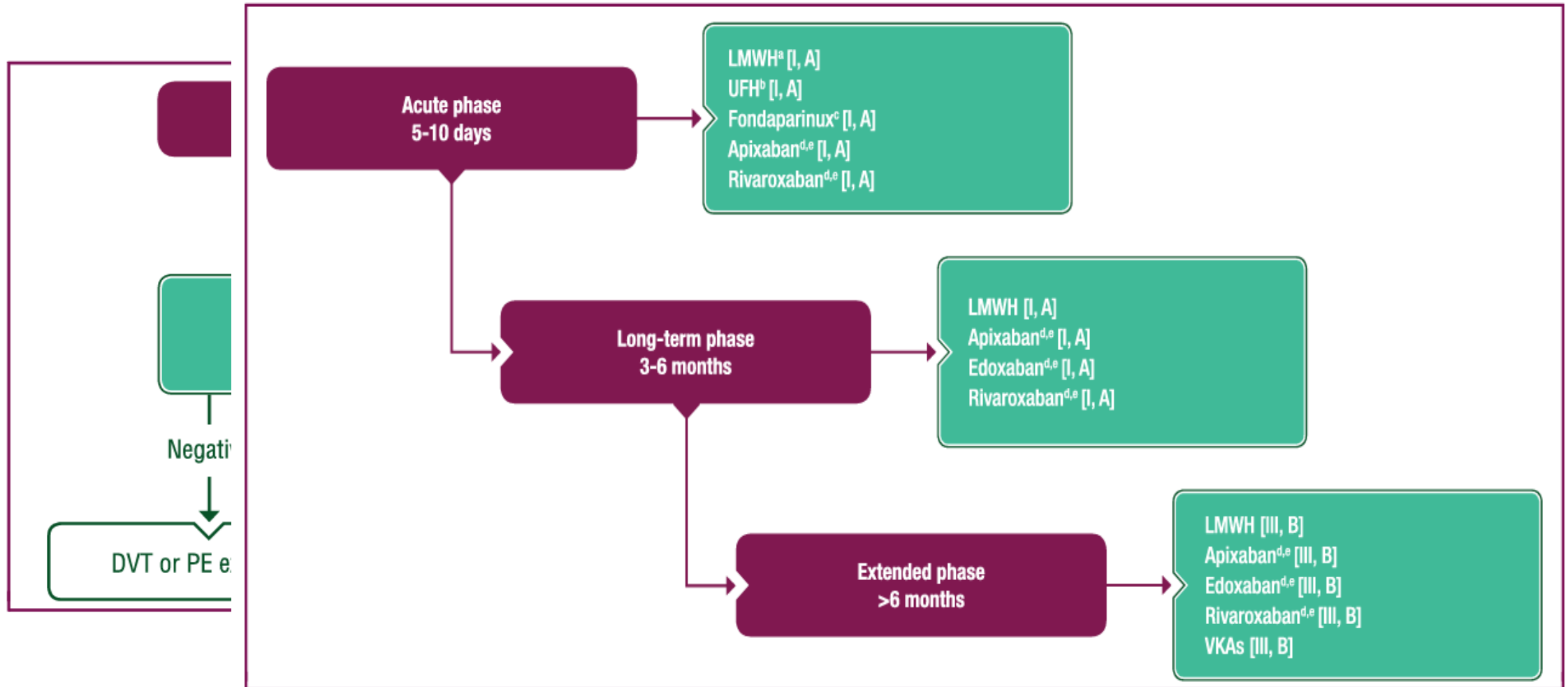


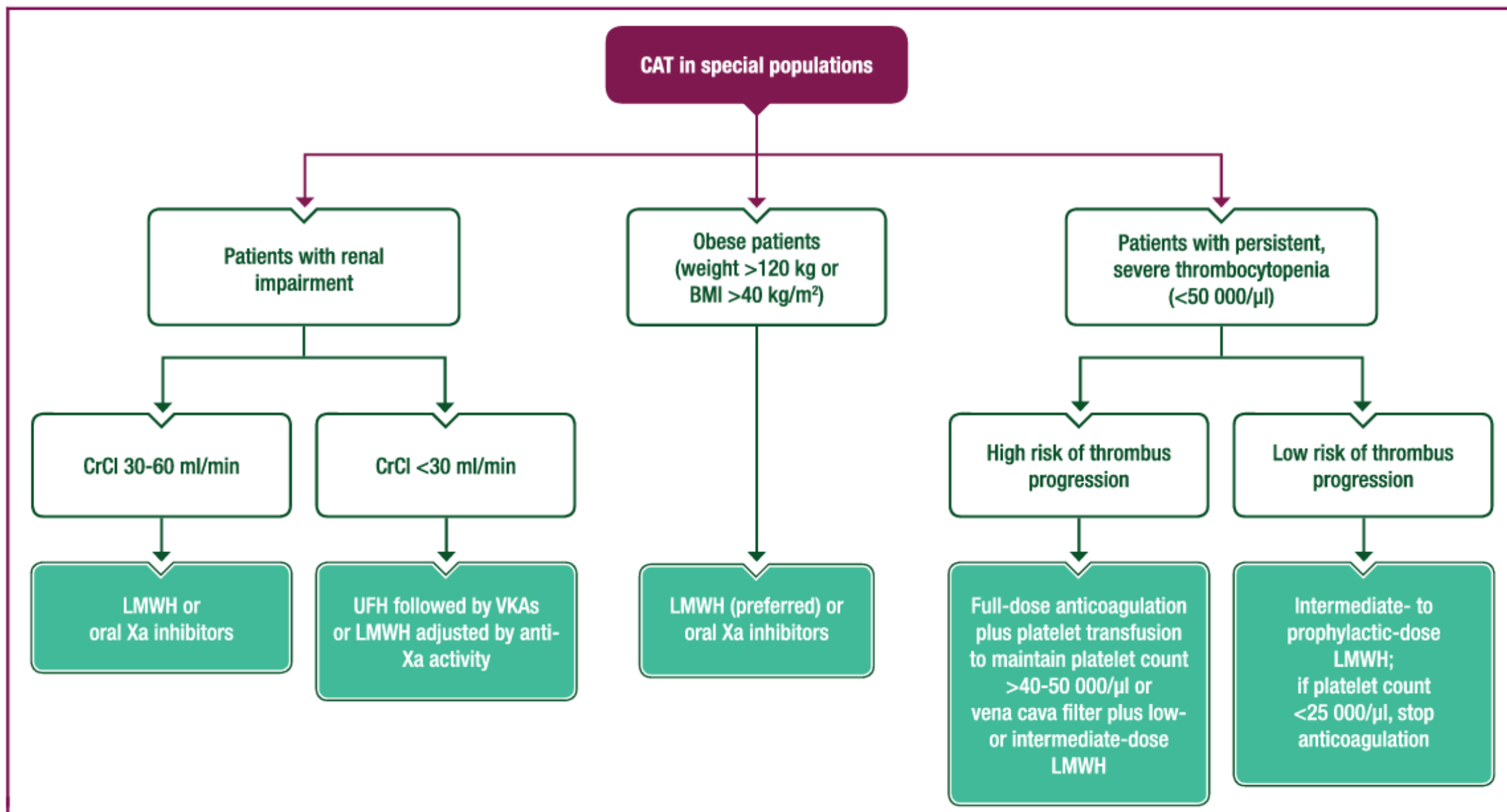
Agent	Clinical Trials	Real World	Fold increase
<i>Incidence (%)</i>			
Palbociclib	0-0.3%	4.1%	13.7+
Ribociclib	0-0.6%	0.3%	0.5+
Abemaciclib	0-0.8%	2.7%	2.7+
<i>Events/100-person-yrs</i>			
Palbociclib	0-0.1	4.6	46+
Ribociclib	0-0.3	0.5	1.7+
Abemaciclib	0-1.8	5.1	2.8+

GERÇEK YAŞAM VERİLERİ:

- Her 3 CDK 4/6 inhibitörünün için arteriyel tromboz oranlarının birkaç kat daha yüksek olduğunu gösterdi
- Abemaciclib alan hastalarda trombozu araştıran gerçek dünyada yapılan bir çalışmada yazarlar, abemaciclib'i araştıran çalışmalarla karşılaştırıldığında 2,8 kattan fazla bir artışı

VTE tedavisi





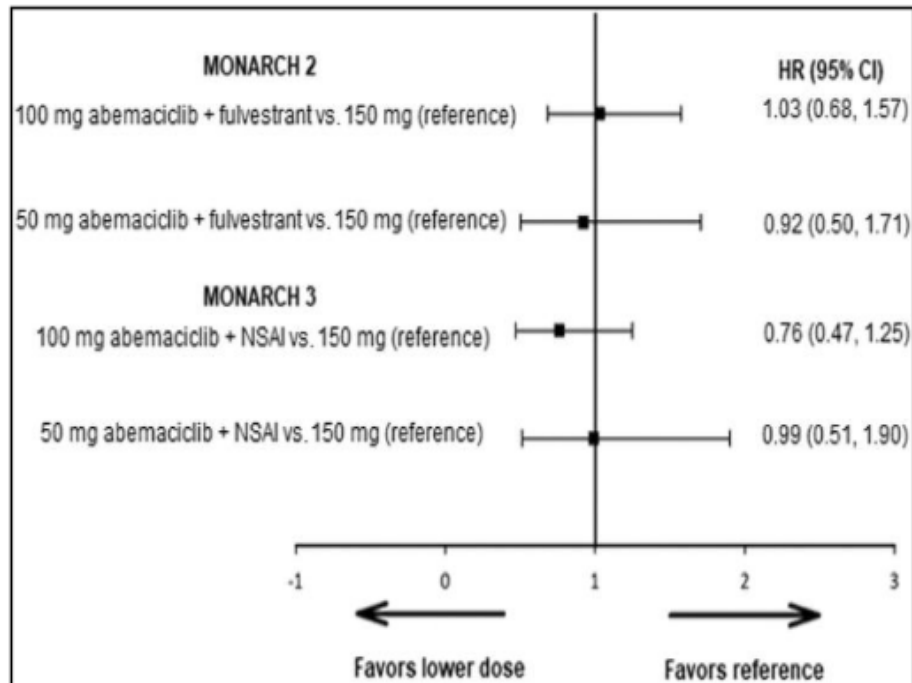
Comparative Toxicities of CDK4/6 Inhibitors

AEs,* %	PALOMA-2 ^[1,2]			MONALEESA-2 ^[3]			MONARCH 3 ^[4,5]		
	Palbociclib + Letrozole (n = 444)			Ribociclib + Letrozole (n = 334)			Abemaciclib + NSAI (n = 327)		
	Any Gr	Gr 3	Gr 4	Any Gr	Gr 3	Gr 4	Any Gr	Gr 3	Gr 4
Neutropenia	79.5	56.1	10.4	76.9	52.4	9.6	41.3	19.6	1.5
QTcF prolongation									
▪ > 60 ms vs BL	NR	NR	NR	3.0	--	--	NR	NR	NR
▪ ≥ 1 post-BL > 480 ms	NR	NR	NR	3.6	--	--	NR	NR	NR
▪ ≥ 1 post-BL > 500 ms	NR	NR	NR	0.6	--	--	NR	NR	NR
Gastrointestinal									
▪ Diarrhea	26.1	1.4	0	38.3	2.4	0	81.3	9.5	0
▪ Vomiting	15.5	0.5	0	33.5	3.6	0	28.4	1.2	0
▪ Abdominal pain	11.3	0.9	0	NR	NR	NR	29.1	1.2	--
▪ Decreased appetite	14.9	0.7	0	20.7	1.5	0	24.5	1.2	0
LFTs									
▪ Increased ALT	43	2	< 1	NR	NR	NR	15.6	5.8	< 1
▪ Increased AST	52	3	0	NR	NR	NR	15	3	0
▪ Increased ALT, AST, and/or blood bilirubin	NR	NR	NR	20.1	8.4	1.8	NR	NR	NR
Fatigue	37.4	1.8	--	41.3	2.7	0.3	40.1	1.8	--

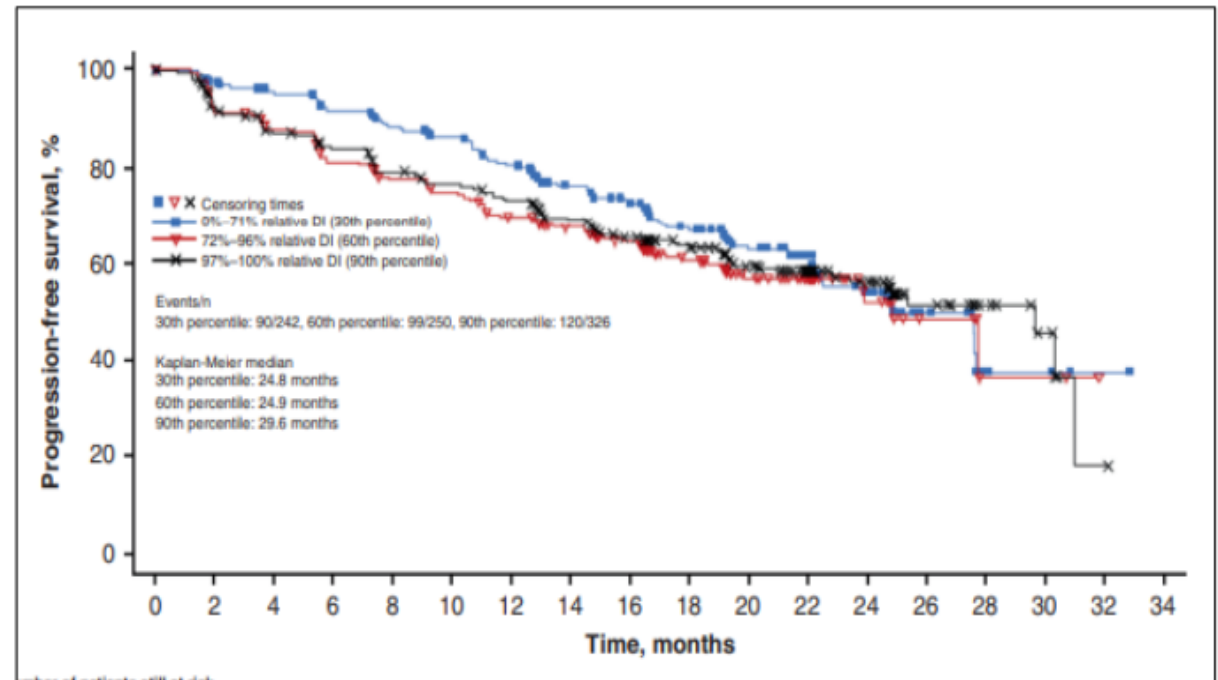
*Any-cause AEs for PALOMA-2 and MONALEESA-2; TEAEs for MONARCH 3, except for any-cause increased ALT/AST.

CDK4/6 inhibitör dozunun azaltılması metastatik hastalarda etkinliği etkilemez

Impact of abemaciclib dose reductions on PFS



Impact of ribociclib dose reductions on PFS



CDK4/6 inhibitörlü Temel AE'ler:İzleme ve Önleme

Diarrhea	Hepatobiliary Toxicity	QT Prolongation	Neutropenia	VTE	ILD/ Pneumonitis
Abemaciclib	Abemaciclib		Abemaciclib	Abemaciclib	Abemaciclib
Palbociclib			Palbociclib		Palbociclib
Ribociclib	Ribociclib	Ribociclib	Ribociclib		Ribociclib
Antidiarrheal therapy Increase oral hydration Notify healthcare professional	LFTs before starting tx, Q2W x 2 mo, then: ▪ <i>Abemaciclib</i>, QM x 2 mo, and as indicated ▪ <i>Ribociclib</i>, at start of cycle x 4 cycles, and as indicated	ECG before cycle 1, Day 14 of cycle 1, start of cycle 2, then as indicated Electrolytes at start of each cycle x 6 cycles, then as indicated	CBC before starting treatment, then: ▪ <i>Abemaciclib</i>, Q2W x 2 mo, QM x 2 mo, then as indicated ▪ <i>Palbociclib</i>, Days 1 and 15 of cycles 1-2, then as indicated ▪ <i>Ribociclib</i>, Q2W x 2 cycles, start of next 4 cycles, and as indicated	Monitor for signs and symptoms of thrombosis or pulmonary embolism	Monitor for pulmonary symptoms indicative of ILD or pneumonitis (eg, hypoxia, cough, dyspnea)

Parp inhibitörleri

§ = Analytical Endpoint	SOLO-1 (Olaparib)	PAOLA-1 (Olaparib + Bev)	PRIMA (Niraparib)	PRIME (Niraparib)	ATHENA (Rucaparib)
ITT		22.1 vs. 16.6 HR: 0.59 §	13.8 v 8.2 HR: 0.62 §	24.8 vs 8.3 HR: 0.45 §	20.2 vs 9.2 HR: 0.52 §
<i>BRCA-mt</i>	56.0 vs 13.8 HR: 0.33 §	37.2 vs 21.7 HR: 0.31	22.1 vs 10.9 HR: 0.40	NR vs 10.8 HR: 0.40* *BRCA population is gBRCA only	NR vs 14.7 HR: 0.40
HRD-Test Positive		37.2 vs 17.7 HR: 0.33	21.9 vs 10.4 HR: 0.43 §	24.8 vs 11.1 HR: 0.58* *BRCA population is gBRCA only	28.7 vs 11.3 HR: 0.47 §
HRD/ <i>BRCA-wt</i>		28.1 vs 16.6 HR: 0.43	19.6 vs 8.2 HR: 0.50	NR	20.3 vs 9.2 HR: 0.58
HRD-Test Negative		16.6 vs 16.2 HR: 1.0	8.1 vs 5.4 HR: 0.68	14.0 vs 5.5 HR: 0.41	12.1 vs 9.1 HR: 0.65
Median Follow-up	57.6 mos	27.4 mos	13.8 mos	27.5 mos	26.1 mos

Niraparib

Niraparib - güvenliğe genel bakış

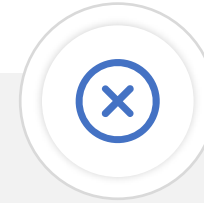
Advers olay, n (%)	Niraparib (n=484)	Plasebo (n=244)
Herhangi bir TEAE	478 (98.8)	224 (91.8)
Derece ≥3	341 (70.5)	46 (18.9)
Tedavinin bırakılmasına yol açan	58 (12.0)	6 (2.5)
Dozun azaltılmasına yol açan*	343 (70.9)	20 (8.2)
Doza ara verilmesine yol açan	385 (79.5)	44 (18.0)
Ölüme yol açan TEAE'ler	2 (0.4)	1 (0.4)



TEAE'ler yönetilebilir ve
PARP inhibitörü sınıfına
uygun olmuştur



Dozda yapılan kesintiler daha
önceki niraparib çalışmalarına
benzer oranda olmuştur



Tedavinin trombositopeniye
bağlı olarak bırakılması
%4.3 olmuştur



Ölüme yol açan
TEAE'lerin tedaviyle ilişkili
olmadıkları belirlenmiştir

► Bireyselleştirilmiş doz rejiminin uygulamaya girmesiyle güvenlik iyileşmiştir

PARP, poli(ADP-riboz)polimeraz; TEAE, tedaviyle ortaya çıkan advers olay.

Tablo: N Engl J Med, González-Martín et al, Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer, Volume 381, Pages 2391–402. Copyright © 2019 Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.

En yaygın Derece ≥ 3 TİAO'lar



3,5 yıllık uzun takip süresi
Trombositopeni (%40)
Anemi (%32)
Nötropeni (%21)

Veri kesme tarihi: 17 Kasım 2021. * ≥ 1 doz çalışma tedavisi alan hastalar. †Trombositopeni ve trombosit sayımında düşüş dahil. ‡Anemi, hemoglobin düzeyinde düşüş, eritrosit sayımında düşüş, hematokrit düzeyinde düşüş ve makrositik anemi dahil. §Nötropeni, nötrofil sayımında düşüş, febril nötropeni ve nötropenik sepsis dahil. **Hipertansiyon, kan basıncında yükselme ve kan basıncında dalgalanma dahil.

TİAO, tedaviyle ilişkili advers olay.

González-Martín A, et al. Presented at ESMO 2022 (Poster #530), 9–13 Sep, Paris, France.

NOVA : İkinci basamak ve sonraki platin bazlı kemoterapiye yanıt veren hastalarda Niraparib idamesi - TIAE

- Hematolojik TEAE'ler öncelikle niraparib tedavisinin ilk yılında meydana gelmiştir
- 1. yıldan 2-3. yıla, Derece ≥ 3 trombositopeni insidansı %33.8'den %2.8'e düşmüş, anemi %25.6'dan %0.7'ye ve nötropeni %19.3'den %2.1'e düşmüştür
- Niraparib kolunda 49 (%13) hasta ve plasebo kolunda 9 (%5) hasta 3 yıldan fazla tedavilerini almaya devam etmiştir**

Advers olay, n (%)	Niraparib kolu				Plasebo kolu			
	Genel (N=367)	Yıl 1 (n=367)	Yıl 2–3 (n=143)	Yıl 3+ (n=49)	Genel (N=179)	Yıl 1 (n=179)	Yıl 2–3 (n=31)	Yıl 3+ (n=9)
Trombositopeni*	131 (35.7)	124 (33.8)	4 (2.8)	6 (12.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Anemi†	99 (27.0)	94 (25.6)	1 (0.7)	5 (10.2)	0	0	0	0
Nötropeni‡	76 (20.7)	71 (19.3)	3 (2.1)	4 (8.2)	3 (1.7)	3 (1.7)	0	0
Hipertansiyon	36 (9.8)	32 (8.7)	7 (4.9)	4 (8.2)	4 (2.2)	4 (2.2)	0	0
Yorgunluk§	31 (8.4)	30 (8.2)	0	1 (2.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
GI bozukluklar**	30 (8.2)	24 (6.5)	4 (2.8)	2 (4.1)	9 (5.0)	8 (4.5)	1 (3.2)	0

Nihai veri kesme tarihi 1 Ekim 2020 olmuştur (OS için ortalama takip süresi 67 ay olmuştur) *Trombositopeni, trombositopeni ve azalmış trombosit sayısı bildirimlerini içerir. †Anemi, anemi ve azalmış hemoglobin sayısı bildirimlerini içerir. ‡Nötropeni, nötropeni, azalmış nötrofil sayısı ve febril nötropeni bildirimlerini içerir. §Yorgunluk , yorgunluk, asteni ve huzursuzluk bildirimlerini içerir **GI bozukluklar konstipasyon, bulantı, kusma ve karın ağrısını içerir. GI, gastrointestinal; OS, genel sağkalım; TEAE, tedaviyle ortaya çıkan advers olay. Matulonis UA, et al. presented at SGO 2021, 19–25 Mar (virtual).

Advers olaylar için doz deęiřimi kılavuzu

AO'lar için önerilen doz deęiřiklikleri

Doz düzeyi

Günde bir kezlik doz

Başlangıç dozu

300 mg/gün



İlk doz azaltımı

200 mg/gün



İkinci doz azaltımı*

100 mg/gün



- İkidenden fazla doz azaltımına izin verilmez
- Doz kesintisini gerektiren toksisite 28 günlük doz kesintisi dönemi sonrasında ortadan kalkmamış ve/veya hastada zaten iki doz azaltımı yapılmışsa (100 mg QD'ye) niraparib kesilmelidir.
- Niraparib tedavisi sırasında, özellikle de tedavinin erken fazında, hematolojik advers reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Bu nedenle, tedavinin ilk ayında haftalık tam kan sayımı (TKS) izlemi yapılması ve dozun gerektiği gibi değiştirilmesi önerilmektedir. İlk aydan sonra, aylık TKS izlemi yapılması ve bu süreden sonra periyodik olarak devam ettirilmesi önerilmektedir

PRIMA bireyselleştirilmiş başlangıç dozu paradigması

- PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 çalışma protokolü 16 Kasım 2017'de (hastaların ~%65'i dozlandıktan sonra) ISD rejimini dahil etmek için değiştirilmiştir
 - Bu değişiklikten sonra randomize hastalar, başlangıçtaki vücut ağırlığı ve trombosit sayısına göre 200 mg ya da 300 mg almak üzere atanmıştır

Aşağıdaki hastalar için 200 mg BAŞLANGIÇ DOZU



Başlangıçta vücut ağırlığı
<77 kg

VEYA



Başlangıçta trombosit sayısı
<150,000/ μ L

Aşağıdaki hastalar için 300 mg BAŞLANGIÇ DOZU



Başlangıçta vücut ağırlığı
 $\geq$ 77 kg

VE



Başlangıçta trombosit sayısı
 $\geq$ 150,000/ μ L

- ISD rejiminin analizi güvenlik popülasyonunda yürütülmüştür ($\geq$ 1 doz niraparib ya da plasebo alan tüm hastalar)

Hematolojik olmayan AO'lar için doz değişim kılavuzu

Profilaksisin uygulanamayacağını düşünöldüğü veya advers reaksiyonun tedaviye karşı devam ettiği, hematolojik olmayan CTCAE* ≥ 3 . derece tedaviyle ilişkili advers reaksiyon



Doz kesintisi (28 güne kadar)



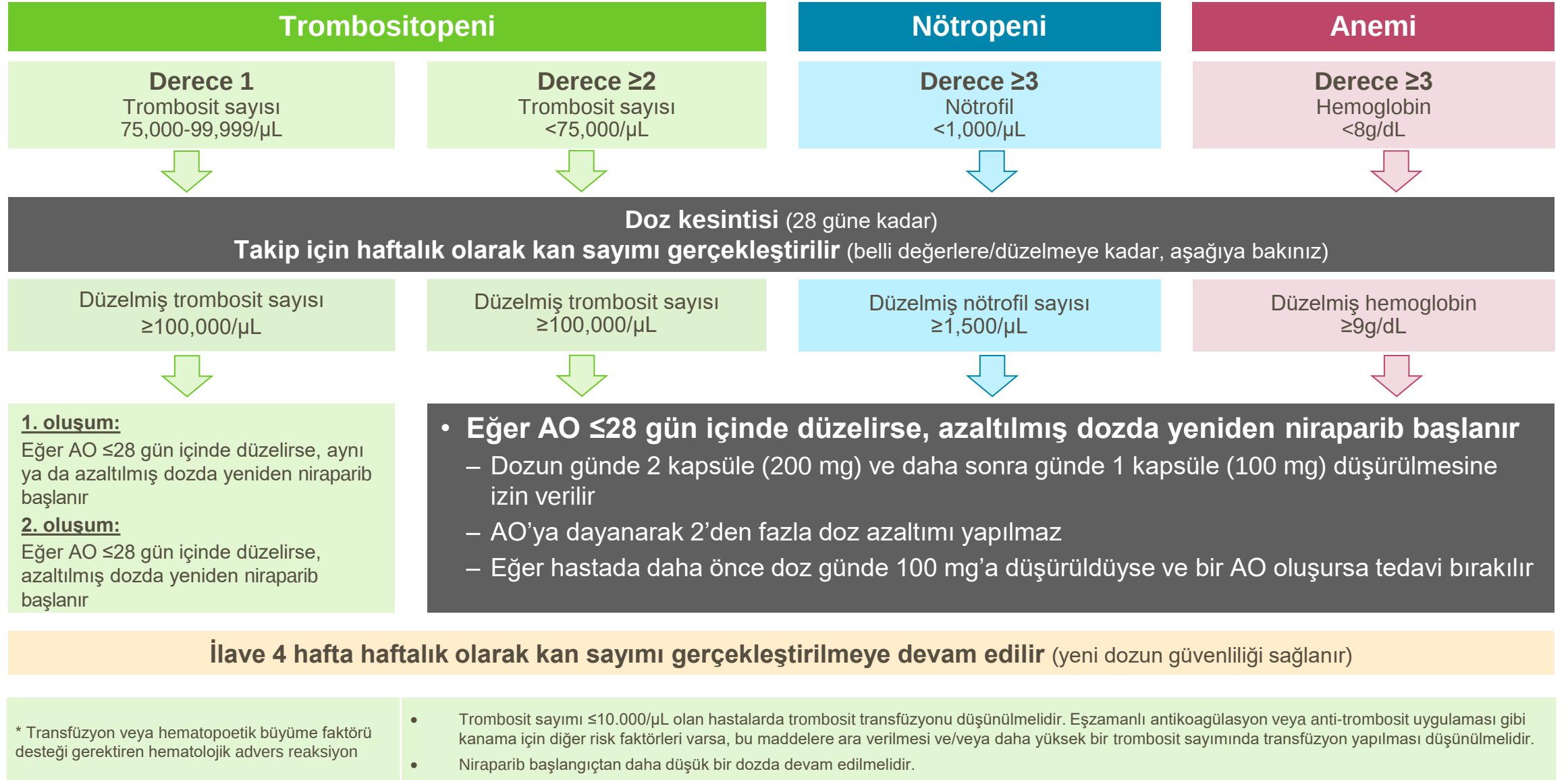
- **Eğer AO ≤ 28 gün içinde düzelirse, azaltılmış dozda yeniden niraparib başlanır**

- Dozun günde 2 kapsüle (200 mg) ve daha sonra günde 1 kapsüle (100 mg) düşürölmesine izin verilir
- AO'ya dayanarak 2'den fazla doz azaltımı yapılmaz
- Eğer hastada daha önce doz günde 100 mg'a düşürölldüyse ve yeniden bir AO oluşursa tedavi durdurulmalıdır.

- **Eğer AO ≤ 28 gün içinde düzelmezse veya hastaya 100 mg/gün verilirken 28 günden uzun süren CTCAE ≥ 3 . derece tedaviyle ilişkili advers reaksiyon gerçekleşirse**

- Tedavi durdurulmalıdır.

Hematolojik AO'lar için doz değişim kılavuzu



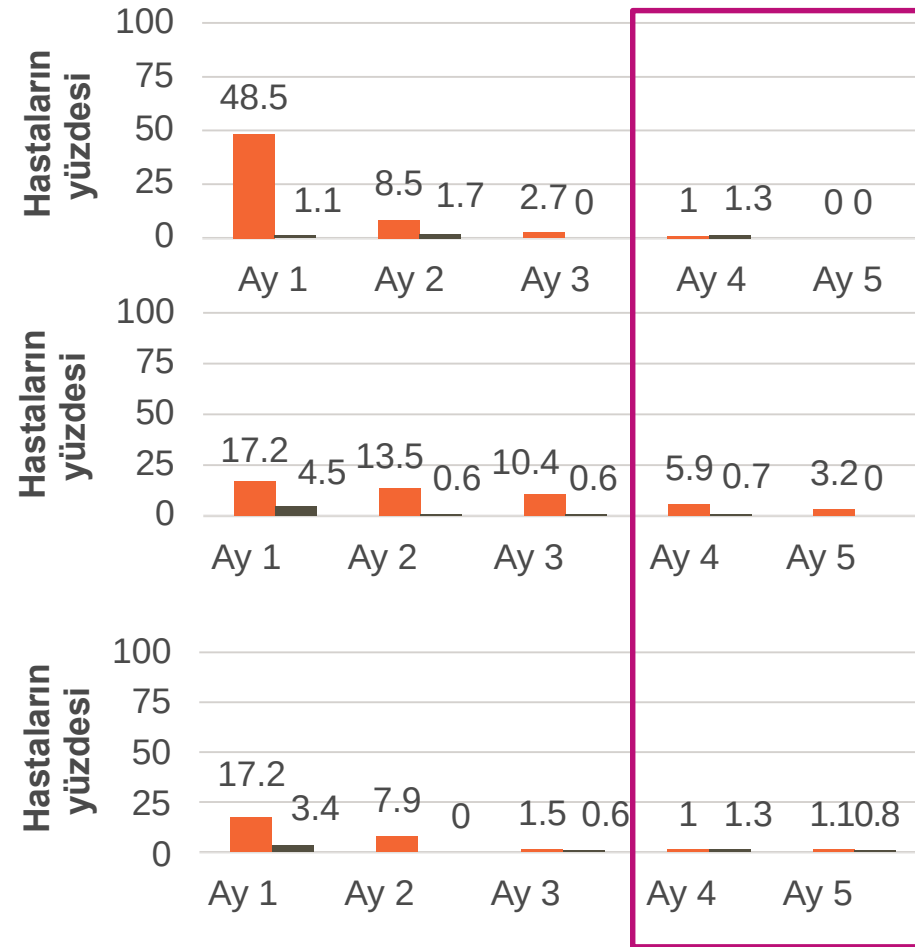
Doz değişimlerinden sonra az sayıda hematolojik advers olay

1-5. aylar için Trombositopenia^a
(herhangi bir derece) insidansı

1-5. aylar için Anemi^b (herhangi
bir derece) insidansı

1-5. aylar için Nötropeni^c
(herhangi bir derece) insidansı

■ Niraparib ■ Plasebo



3 ay sonra hematolojik TEAE'lerde anlamlı biçimde **düşük insidans** olurken hastaların çoğu **doz değişimleri yoluyla bireysel tolere edilen dozuna** ulaşmıştır

^aTrombositopeni trombositopeni ve azalmış trombosit sayısı bildirimlerini içerir; ^banemi anemi ve azalmış hemoglobin sayısı bildirimlerini içerir; ^cnötropeni, nötropeni, azalmış nötrofil sayısı ve febril nötropeni bildirimlerini içerir.

TEAE= tedaviyle ortaya çıkan advers olay

Oza AM, et al. Oral presentation at ESMO 2017. Presentation #9300

MDS/AML özeti (güvenlilik popülasyonu)

Veri kesme Ekim 2020

- Primer analiz zamanında MDS/AML insidansı niraparib kolunda %1.4 (5/367) ve plasebo kolunda %1.1 (2/179) idi¹
- Uzun-vadeli takip ve daha sonra tedavi uygulamalarıyla birlikte, niraparib kolundaki hastaların %3.5'inde (13/367) ve plasebo kolundaki hastaların %1.7'sinde (3/179) MDS/AML gelişmiştir

Advers olay, n (%)	Niraparib kolu			Plasebo kolu		
	Tümü (N=367)	gBRCAm (n=136)	Non-gBRCAm (n=231)	Tümü (N=179)	gBRCAm (n=65)	Non-gBRCAm (n=114)
MDS/AML tümü	13* (3.5)	9 (6.6)	4 (1.7)	3 (1.7)	2 (3.1)	1 (0.9)

Nihai veri kesme tarihi 1 Ekim 2020 olmuştur (OS için ortalama takip süresi 67 ay olmuştur). *Niraparib ile tedavi edilen 13 hastada toplam 16 MDS/AML olayı bildirilmiştir : 1 hastada MDS daha sonra AML; 1 hastada MDS Derece 1, daha sonra MDS Derece 4, daha sonra AML olmuştur. AML, akut miyeloid lösemi; gBRCAm, germline BRCA mutanti; MDS, miyelodisplastik sendromlar; OS, genel sağkalım; TEAE, tedaviyle ortaya çıkan advers olay.
1. Mirza MR, et al. N Engl J Med 2016;375:2154–64.
Matulonis UA, et al. presented at SGO 2021, 19–25 Mar (virtual).



- MDS veya AML olaylarının raporlanma oranı niraparib kolunda (6/484, %1.2) ve plasebo kolunda (3/244, %1.2) aynı olmuştur¹

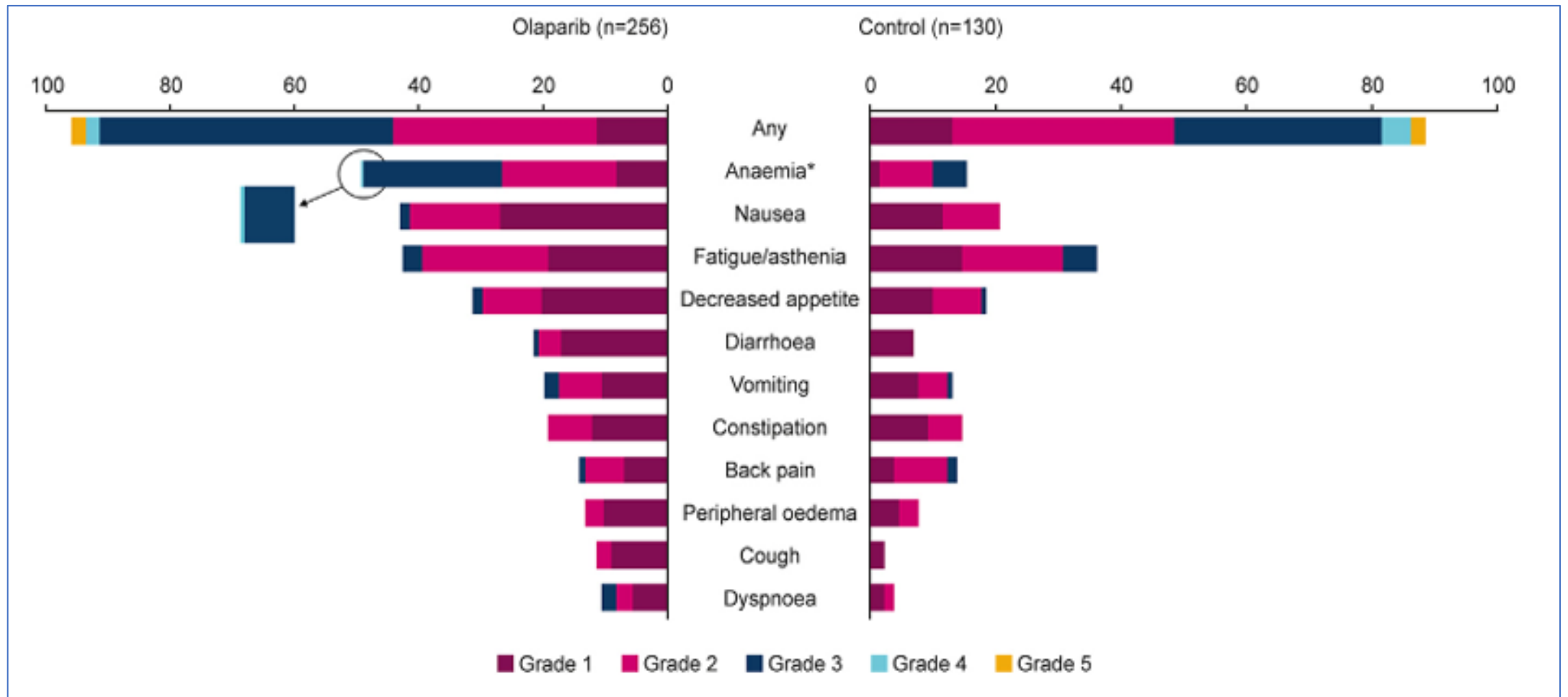


- MDS ve AML için bilinen risk faktörleri arasında platin bazlı CT ve PARPi kullanımı yer almaktadır (sınıf etkisi)^{2,3}

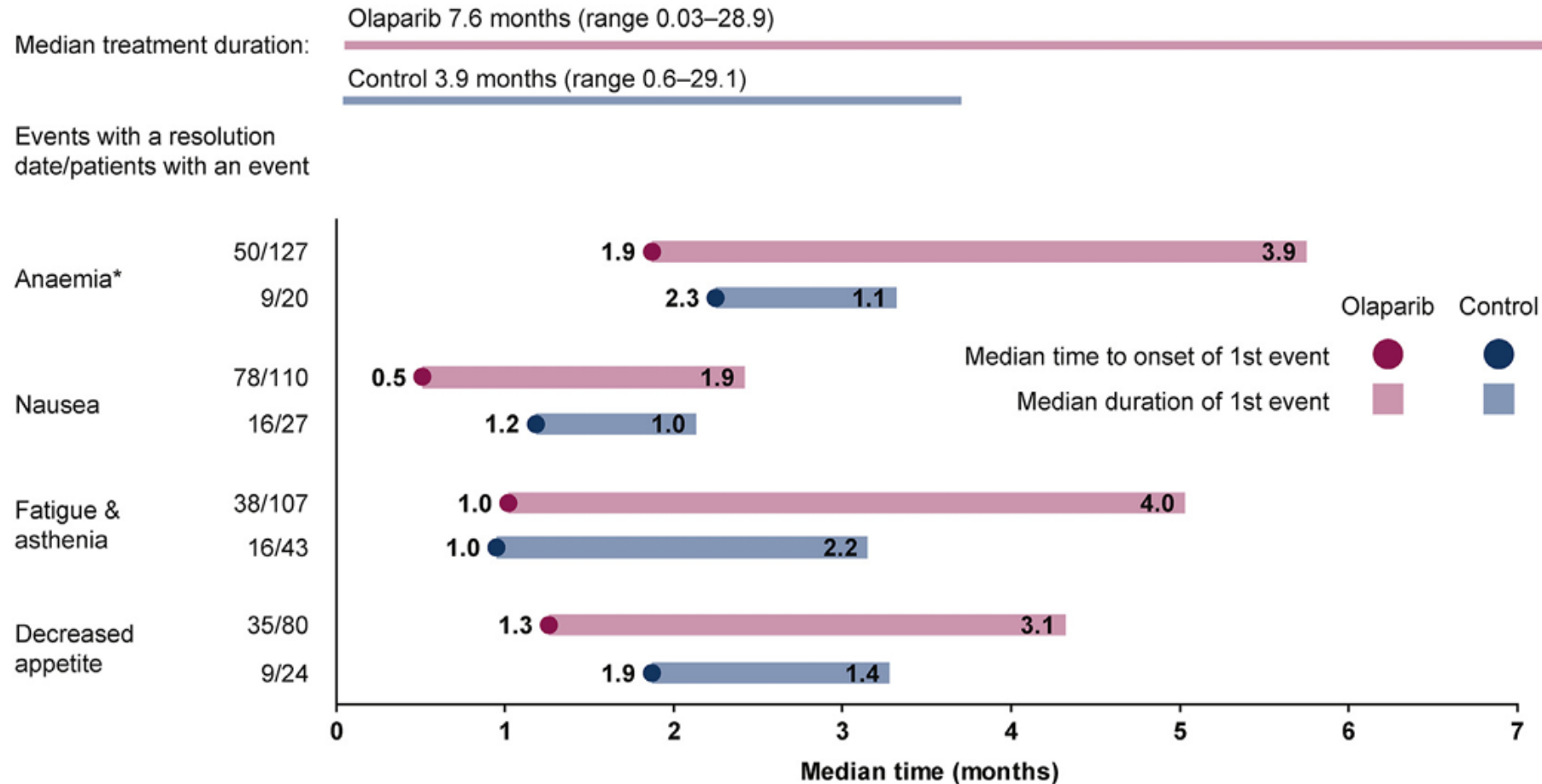


- MDS veya AML olayları yaşayan hastalarda¹:
 - Tüm hastaların 1L platin bazlı CT aldığı
 - Niraparib uygulanan 6 hastanın 3'ünün müteakip CT aldığı
 - Plasebo kolundaki 3 hastanın hepsinin müteakip CT ve müteakip PARPi tedavisi aldığı görülmüştür

Olaparib Yan Etki Profili



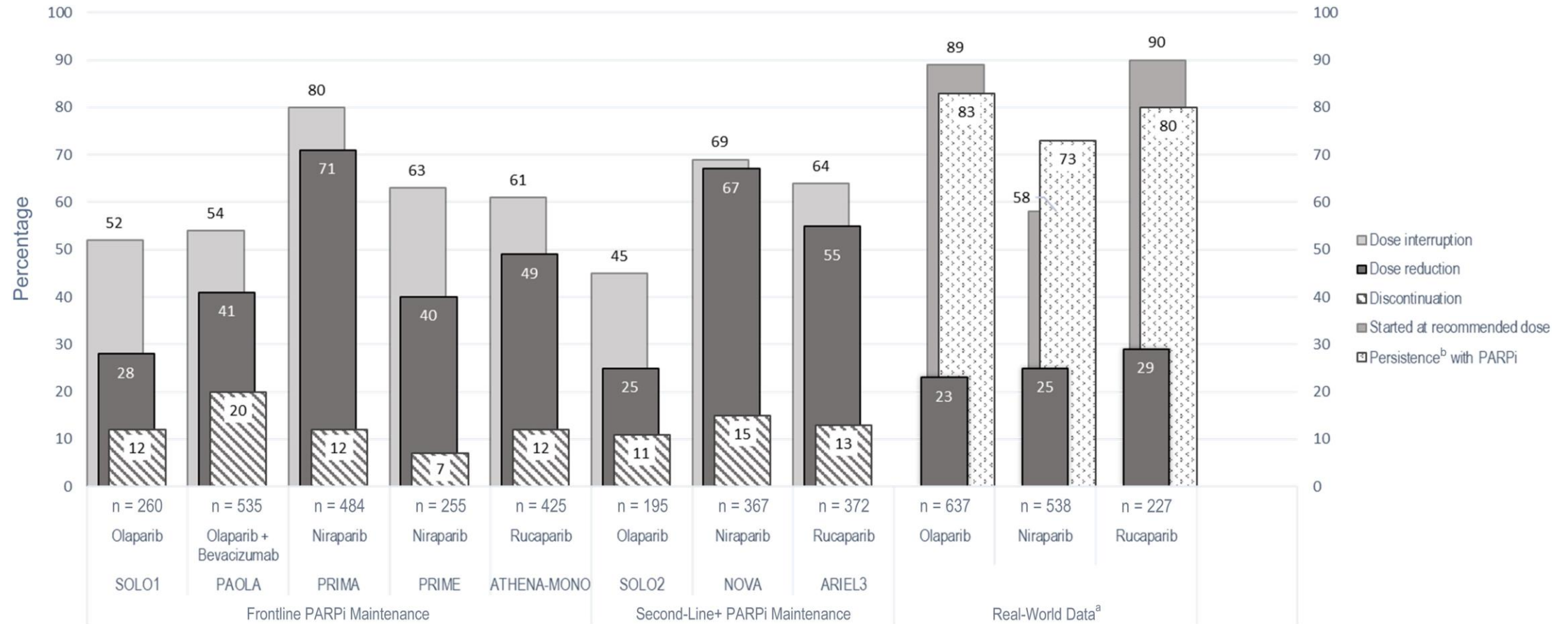
Yan Etkilerin Ortaya Çıkma Zamanı



Yan Etki Yönetimi

	Anaemia		Nausea		Fatigue/ asthenia		Decreased appetite	
	Olaparib (n=256)	Control (n=130)	Olaparib (n=256)	Control (n=130)	Olaparib (n=256)	Control (n=130)	Olaparib (n=256)	Control (n=130)
Adverse event, n (%)	127 (50)	20 (15)	110 (43)	27 (21)	107 (42)	43 (33)	80 (31)	24 (19)
Any adverse event of Grade ≥ 3 , n (%)	58 (23)	7 (5)	4 (2)	0 (0)	8 (3)	7 (5)	4 (2)	1 (1)
Supportive therapy, n (%)	78 (30)	14 (11)	63 (25)	17 (13)	5 (2)	5 (4)	25 (10)	6 (5)
Dose interruption, n (%)	67 (26)	2 (1.5)	5 (2)	4 (3)	8 (3)	4 (3)	3 (1)	2 (1.5)
Dose reduction, n (%)	42 (16)	0 (0)	6 (2)	2 (1.5)	6 (2)	4 (3)	0 (0)	1 (1)
Resolved, n (%)	50 (20)	9 (7)	78 (30)	16 (12)	38 (15)	16 (12)	35 (14)	9 (7)
Discontinued, n (%)	20 (8)	1 (1)	2 (1)	0 (0)	5 (2)	3 (2)	1 (<1)	0 (0)

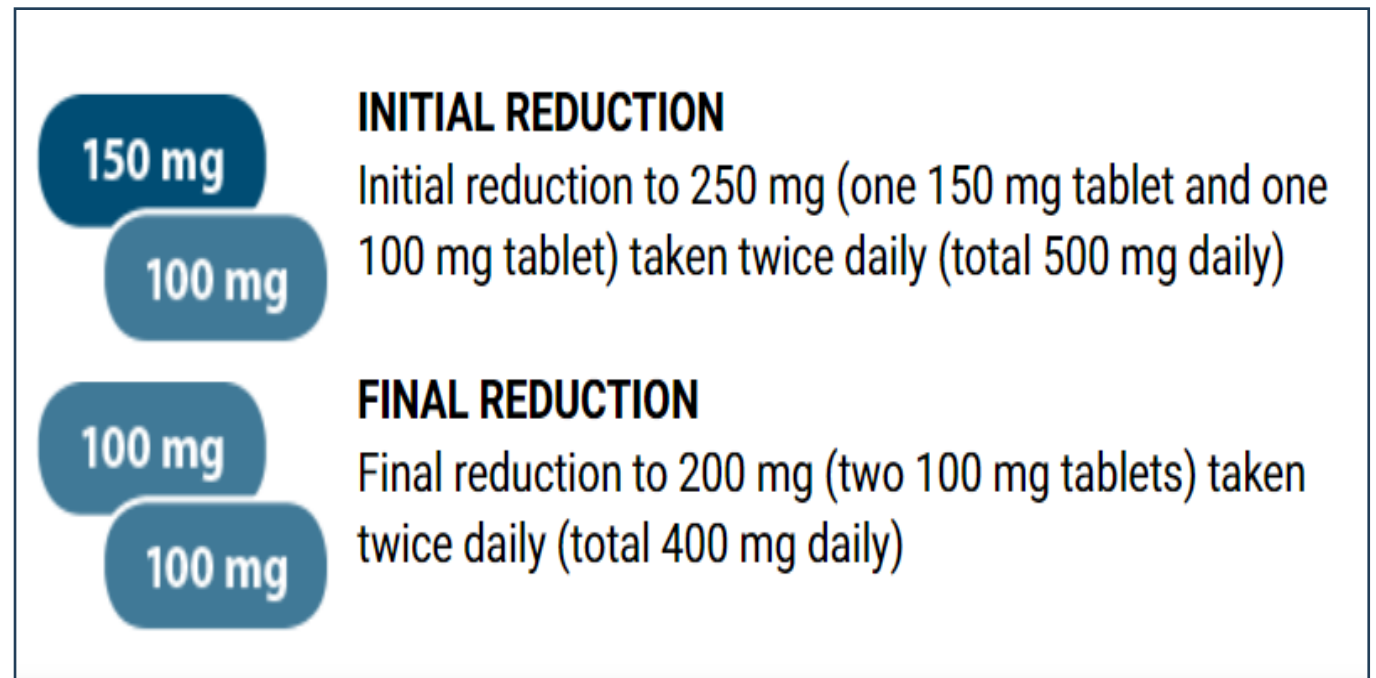
Gerçek Yaşam Verileri



Doz Modifikasyonu



ADVERS OLAY



PARP İnhibitörleri Karşılaştırmalı Değerlendime

	Niraparib (n=367)		Placebo (n=179)		Olaparib (n=195)		Placebo (n=99)		Rucaparib (n=372)		Placebo (n=189)	
	All grades	Grade 3 or 4	All grades	Grade 3 or 4	All grades	Grade 3 or 4	All grades	Grade 3 or 4	All grades	Grade 3 or 4	All grades	Grade 3 or 4
Anaemia	184 (50%)	93 (25%)	12 (7%)	0	85 (44%)	38 (19%)	8 (8%)	2 (2%)	139 (37%)	70 (19%)	11 (6%)	1 (<1%)
Thrombocytopenia	225 (61%)	124 (34%)	10 (6%)	1 (<1%)	27 (14%)	2 (1%)	3 (3%)	1 (1%)	104 (28%)	19 (5%)	5 (3%)	0
Neutropenia	111 (30%)	72 (20%)	11 (6%)	3 (2%)	38 (19%)	10 (5%)	6 (6%)	4 (4%)	67 (18%)	25 (7%)	9 (5%)	2 (1%)
Nausea	270 (74%)	11 (3%)	63 (35%)	2 (1%)	148 (76%)	5 (3%)	33 (33%)	0	280 (75%)	14 (4%)	69 (37%)	1 (<1%)
Constipation	146 (40%)	2 (<1%)	36 (20%)	1 (<1%)	40 (21%)	0	20 (20%)	3 (3%)	136 (37%)	7 (2%)	45 (24%)	2 (1%)
Vomiting	126 (34%)	7 (2%)	29 (16%)	1 (<1%)	73 (37%)	5 (3%)	19 (19%)	1 (1%)	136 (37%)	15 (4%)	28 (15%)	2 (1%)
Decreased appetite	93 (25%)	1 (<1%)	26 (15%)	1 (<1%)	43 (22%)	0	11 (11%)	0	87 (23%)	2 (<1%)	26 (14%)	0
Abdominal pain	83 (23%)	4 (1%)	53 (30%)	3 (2%)	47 (24%)	5 (3%)	31 (31%)	3 (3%)	111 (30%)	9 (2%)	49 (26%)	1 (<1%)
Diarrhoea	70 (20%)	1 (<1%)	37 (21%)	2 (1%)	64 (33%)	2 (1%)	20 (20%)	0	118 (32%)	2 (<1%)	41 (22%)	2 (1%)
Dyspepsia	42 (11%)	0	17 (10%)	0	22 (11%)	0	8 (8%)	0	54 (15%)	1 (<1%)	9 (5%)	0
Dysgeusia	37 (10%)	0	7 (4%)	0	52 (27%)	0	7 (7%)	0	146 (39%)	0	13 (7%)	0
Fatigue	218 (59%)	30 (8%)	74 (41%)	1 (<1%)	128 (66%)	8 (4%)	39 (39%)	2 (2%)	258 (69%)	25 (7%)	83 (44%)	5 (3%)
Dizziness	61 (17%)	0	13 (7%)	0	26 (13%)	1 (<1%)	5 (5%)	0	54 (15%)	0	15 (8%)	1 (<1%)
Headache	95 (26%)	1 (<1%)	17 (10%)	0	49 (25%)	1 (<1%)	13 (13%)	0	67 (18%)	1 (<1%)	30 (16%)	1 (<1%)
Dyspnoea	71 (19%)	4 (1%)	15 (8%)	2 (1%)	23 (12%)	2 (1%)	1 (1%)	0	50 (13%)	1	14 (7%)	0
Nasopharyngitis	41 (11%)	0	13 (7%)	0	21 (11%)	0	11 (11%)	0	41 (11%)	0	6 (3%)	2 (1%)
Cough	55 (15%)	0	8 (5%)	0	33 (17%)	1 (<1%)	5 (5%)	0	54 (15%)	0	25 (13%)	0
Arthralgia	43 (12%)	1 (<1%)	22 (12%)	0	29 (15%)	0	15 (15%)	0	57 (15%)	2 (1%)	24 (13%)	0

Table 2: Toxicities of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors described in the three phase 3 trials

Hematolojik Yan Etkilerin Yönetimi

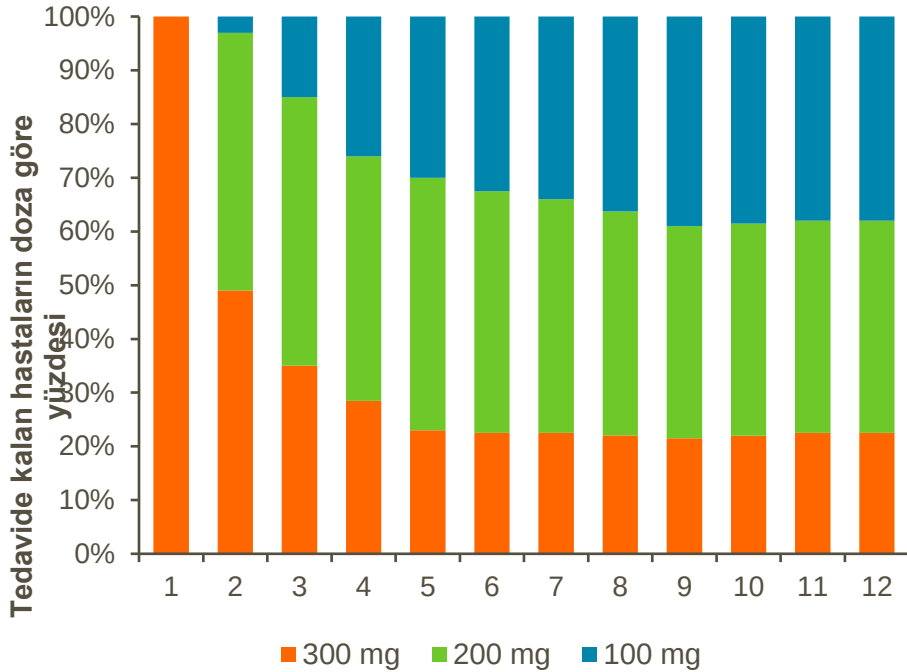
	Grade 1	Grade 2	Grade 3 or 4
Anaemia ³³	Monitor and continue PARP inhibitor	Withhold for maximum of 28 days and monitor blood counts weekly until haemoglobin returns to ≥ 9 g/dL; resume PARP inhibitor at reduced dose; discontinue if haemoglobin has not returned to acceptable concentrations after 28 days	Consider transfusion; withhold for maximum of 28 days; resume PARP inhibitor at reduced dose; if already at the lowest dose, discontinue; discontinue if haemoglobin has not returned to acceptable concentrations after 28 days
Neutropenia ³³	Monitor and continue PARP inhibitor	Withhold for maximum of 28 days and monitor blood counts weekly until neutrophil counts return to ≥ 1500 cells/ μ L; resume PARP inhibitor at reduced dose; discontinue if neutrophils have not returned to acceptable concentrations after 28 days	Withhold for maximum of 28 days; resume PARP inhibitors at reduced dose; if already at the lowest dose, discontinue; discontinue if neutrophils have not returned to acceptable concentrations after 28 days
Thrombocytopenia ³³	First occurrence (platelets $<100\ 000/\mu$ L): CBC should be monitored at least weekly depending on the degree of platelet decrease, although twice weekly might be considered;* withhold for maximum of 28 days and monitor blood counts weekly until platelets return to $\geq 100\ 000/\mu$ L; resume PARP inhibitor at same or reduced dose; if platelets $<75\ 000/\mu$ L, reduce dose. Second occurrence (platelets $<100\ 000/\mu$ L): withhold for maximum of 28 days and monitor blood counts weekly until platelets return to $\geq 100\ 000/\mu$ L; resume PARP inhibitor at reduced dose; discontinue if platelets have not returned to acceptable concentrations after 28 days or if patient was on lowest dose	Withhold for maximum of 28 days and monitor blood counts weekly until platelets return to $\geq 100\ 000/\mu$ L; resume PARP inhibitor at reduced dose; if platelets $<75\ 000/\mu$ L, reduce dose	Platelet transfusion for concentrations of platelets $<10\ 000/\mu$ L or bleeding; resume PARP inhibitor at reduced dose; if already at the lowest dose, discontinue; consider interruption of anticoagulation and antiplatelet drugs

CBC=complete blood count. *Although these guidelines are specific from the niraparib packaging label for management of niraparib haematological adverse events (especially the weekly CBC upon initiation), they can also be applied to the other PARP inhibitors.

Table 3: Management for haematological adverse events for poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors (grading by Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0)*

Hematolojik Olmayan Yan Etkilerin Yönetimi

Tedavi ayına göre niraparib dozu düzeyi



Panel: Management of non-haematological adverse events (according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events) for poly (ADP-ribose) polymerase PARP inhibitors*

Grade 1^{28,30,33}

- Continue PARP inhibitor
- Symptomatic treatment if necessary

Grade 2^{28,30,33}

- Continue PARP inhibitor
- Consider dose interruption, reduction, or both, if toxicity remains uncontrolled despite symptomatic or prophylactic therapies

Grade 3 or 4^{14,15,18}

- Withhold until resolution of adverse event for niraparib is classified grade 1 or less for olaparib (ie, resolved or grade 1 event), or grade 2 or less for rucaparib (resolved, grade 1, or grade 2)
- Might continue treatment if adverse event is nausea, vomiting, or diarrhoea, and controlled on medication
- If treatment was interrupted, consider dose reduction upon resumption (particularly if after second time withholding)

Grade 3 or 4 lasting more than 28 days with the lowest dose of PARP inhibitor^{7,27,30}

- Discontinue PARP inhibitor

* Although these guidelines are specific for niraparib (except where indicated in the panel), they can also be applied to the other PARP inhibitors.

Dikkatiniz İçin Teşekkürler