










Roche

# **KADCYLA**

## **– zasady postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych**

Materiał opracowany przez:  
**Dr n. med. Agnieszka Jagiełło-Grusfeld**  
**Lek. Elżbietę Brewczyńską**  
**Lek. Ewę Szombarę**  
**Dr n. med. Romana Dubiańskiego**

# SPIS TREŚCI

I.	WSTĘP – podsumowanie profilu bezpieczeństwa T-DM1	4
II.	OGÓLNE ZASADY DAWKOWANIA I MODYFIKACJI DAWKI	9
III.	POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA OKREŚLONEGO DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANEGO	
	<b>1. Małopłytkowość</b>	11
	<b>2. Krwawienia</b>	15
	<b>3. Zaburzenia czynności wątroby</b>	18
	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (AIAT)</li><li>▪ Zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej (AspAT)</li><li>▪ Hiperbilirubinemia</li><li>▪ Polekowe uszkodzenie wątroby (<i>ang. drug induced liver injury, DILI</i>)</li><li>▪ Guzkowy przerost regeneracyjny (<i>ang.nodular regenerative hyperplasia, NRH</i>)</li></ul>	
	<b>4. Zaburzenia czynności lewej komory serca</b>	26
	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Niewydolność serca</li></ul>	
	<b>5. Neuropatia obwodowa</b>	31
	<b>6. Toksyczny wpływ na płuca</b>	34
	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zapalenie płuc spowodowane radioterapią</li></ul>	
	<b>7. Reakcje związane z wlewem</b>	36
	Reakcje nadwrażliwości	

## I. WSTĘP

Jedynym przeciwwskazaniem do stosowania leku Kadcyła wskazywanym przez aktualną charakterystykę produktu leczniczego jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Podczas podejmowania decyzji dotyczących włączenia leku oraz w dalszym etapie decyzji dotyczących modyfikacji dawkowania i zakończenia leczenia lekarz powinien kierować się zawsze rozważeniem korzyści do ryzyka. Stąd niezbędna jest znajomość zagadnień dotyczących bezpieczeństwa stosowania koniugatu trastuzumab emtanzyna.

Aktualna ChPL zawiera opis populacji bezpieczeństwa liczącej 2611 pacjentów, którzy leczeni byli koniugatem trastuzumab emtanzyna w badaniach klinicznych przeprowadzanych wśród chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi - zarówno z zaawansowanym (EMILIA, TH3RESA, MARIANNE + badania fazy I i II: TDM3569g, TDM4258g, TDM4374g, TDM4688g, TDM4450g/BO21976) jak i we wczesnym stadium zaawansowania (KATHERINE). W oparciu o doświadczenia z badań klinicznych sformułowano zasady postępowania, którymi należy kierować się w przypadku wystąpienia określonych działań niepożądanych (w określonym stadium zaawansowania choroby). [1][12][35]

Przygotowany materiał ma służyć przybliżeniu tych zasad, oraz usprawnić proces podejmowania decyzji terapeutycznych w przypadku wystąpienia działań niepożądanych podczas terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna. Koncepcja „magicznej kuli”, która stanowi podstawę koncepcji koniugatów przeciwciało-lek (z ang. antibody-drug conjugate, ADC) zakładała, że koniugaty będą mniej toksyczne niż dotychczas stosowane leki cytotoksyczne.

Toksyczność ADC może zależeć od funkcji fizjologicznej i częstości występowania celu - antygeny w tkance nienowotworowej, z natury/rodzaju łącznika, rodzaju i liczby cząsteczek leku cytotoksycznego przyłączonego do przeciwciała. Najczęściej jednak, toksyczności związane z ADC są niezgodne z celem i odpowiadają profilowi toksyczności ładunku - a zatem są związane z uwalnianiem leku cytotoksycznego do krwiobiegu. [2]

Niewłaściwe wiązanie ADC może wynikać z ekspresji celu antygeny będącego celem dla przeciwciała na prawidłowych komórkach (może to powodować efekty toksyczne niezależne od ładunku - leku cytotoksycznego) lub przez niespecyficzne wiązanie z receptorami Fc (FcR) lub receptorami lektynowymi (np. receptor mannozy). Podobnie jak przeciwciało, skuteczny linker może poprawić indeks terapeutyczny ADC, zapewniając dokładne uwolnienie ładunku w miejscu docelowym - w komórce nowotworowej. Podczas gdy sam łącznik nie wydaje się wywierać efektów toksycznych, jego stabilność ma znaczący wpływ na toksyczności, które są wywierane przez uwalniany ładunek. Bardziej stabilne łączniki uwalniają ładunek w sposób specyficzny dla celu, podczas gdy mniej stabilny łącznik może ulec niespecyficznemu rozszczepieniu na obwodzie - poza celem, co powoduje szerszy profil toksyczności takiego ADC. [3]

## Podsumowanie profilu bezpieczeństwa T-DM1 w zaawansowanym raku piersi (aBC)

**Tabela nr 1. Zestawienie zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych T-DM1 w aBC:**

Badanie	EMILIA (≥2 linia leczenia aBC)		TH3RESA (≥3 linia leczenia aBC)		MARIANNE (1 linia leczenia aBC)		
	T-DM1 n=490	L+K n=488	T-DM1 n=403	TPC n=184	T-DM1 n=361	T-DM1 +P n=366	HT n=353
AEs stopnia ≥3, %	48	60	40	47	47.1	48.6	55.8
AEs prowadzące do przerwania jakiegokolwiek leku ze schematu badania, %	10	11 K 9 L	15	11	20.8	23	30.6
AEs prowadzące do redukcji dawki, %	19	42 K 20 L	13	21	bd	bd	bd
zgony związane z AE, %	0.8	1	2	2	1.4	1.9	2

EMILIA, TH3RESA, MARIANNE [4, 5, 6]

L- lapatynib, K- kapecytabina, T-DM1 - trastuzumab emtanzyna, P - pertuzumab, AE - zdarzenie niepożądane, H- Herceptin (trastuzumab), TPC - terapia wybrana przez badacza, bd- brak danych, T - taksoid

Konieczność przerwy w dawkowaniu lub redukcji dawki leku bardzo często budzi niepokój wśród lekarzy i pacjentów, ponieważ potencjalnie może być przyczyną gorszych wyników leczenia.

W 2019 roku opublikowano zbiorczą analizę pacjentów z badań klinicznych EMILIA i TH3RESA, której celem była ocena wpływu modyfikacji dawkowania T-DM1 - przerw w dawkowaniu lub zmniejszenia dawki leku związanych z wystąpieniem wczesnych zdarzeń niepożądanych, na PFS i OS. Do analizy włączono 893 pacjentów, u których wystąpiła konieczność przerwy w leczeniu lub zmniejszenia dawki T-DM1 spowodowana działaniem niepożądanych w czasie pierwszych 4 miesięcy terapii. Przeprowadzona analiza kumulacyjnej częstości zdarzeń niepożądanych (obejmująca 17 cykli leczenia T-DM1) wykazała, że 70% zmian w dawkowaniu miało miejsce w czasie pierwszych 4 miesięcy. Dopuszczalne przerwy w leczeniu, zgodnie z protokołami badań klinicznych EMILIA i TH3RESA nie mogły przekroczyć 42 dni. Oceniane modyfikacje w dawkowaniu musiały wystąpić w czasie pierwszych 4 miesięcy a oceniana podrupa pacjentów obejmowała osoby, które w tym czasie pozostawały przy życiu i nie nastąpiła u nich do tego czasu progresja choroby. Z analizy wykluczono pacjentów, u których w czasie pierwszych 4 miesięcy wystąpiła progresja, śmierć lub utracono ich z obserwacji w badaniu (N=266). Nie oceniono wpływu całkowitego zakończenia leczenia na PFS i OS, ponieważ w czasie pierwszych 4 miesięcy liczba tych zdarzeń była niewielka (n=21).

**Tabela nr 2. Wpływ modyfikacji dawki T-DM1 na PFS i OS [7]**

Zmienna	N	OS		PFS	
		HR (95% CI)	wartość p	HR (95% CI)	wartość p
Modyfikacja dawki			<b>0.214</b>		<b>0.534</b>
Bez zmian	<b>467</b>	<b>1.00</b>		<b>1.00</b>	
Przerwa w dawkowaniu	<b>86</b>	<b>1.15 (0.85-1.55)</b>		<b>1.13 (0.87-1.48)</b>	
Redukcja dawki	<b>53</b>	<b>0.75 (0.49-1.14)</b>		<b>0.9 (0.62-1.31)</b>	

N – wielkość próby, HR – współczynnik ryzyka, CI – przedział ufności, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie wolne od progresji

Przedstawiona analiza wskazuje, że występowanie wczesnych zdarzeń niepożądanych wymagających przerwy lub zmniejszenia dawki T-DM1 nie wpływa na zmiany parametrów oceny skuteczności - OS lub PFS.[7]

## Podsumowanie profilu bezpieczeństwa T-DM1 we wczesnym raku piersi (eBC)

**Tabela nr 3. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa w eBC – badanie KATHERINE [8]**

Badanie	KATHERINE	
	T-DM1 n=740	TRASTUZUMAB n=720
Ramię badania		
AEs stopnia ≥3, %	<b>25.7</b>	<b>15.4</b>
AEs prowadzące do zakończenia leczenia, n (%)	<b>18</b>	<b>2.1</b>
AEs prowadzące do redukcji dawki	<b>14.3</b>	<b>0 (NA)</b>
zgony związane z AE	<b>0.1</b>	<b>0</b>

AE - zdarzenie niepożądane, T-DM1 - trastuzumab emtanzyna, NA - nie dotyczy

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa T-DM1, przy czym z terapią T-DM1 wiązało się więcej zdarzeń niepożądanych niż z samym trastuzumabem.

Do analizy bezpieczeństwa włączono 1460 chorych (740 w grupie T-DM1 i 720 w grupie trastuzumabu). 14 cykli leczenia zaplanowanego zgodnie z protokołem badania otrzymało 71,4% pacjentek leczonych T-DM1 i 81,0% przyjmujących trastuzumab. U 77 chorych (10,4%) w grupie T-DM1 zredukowano dawkę leku o 1 poziom, a u 29 (3,9%) o 2 poziomy. Spośród 133 pacjentek, u których przedwcześnie zakończono leczenie T-DM1, u 71 zmieniono leczenie na trastuzumab, a w tej grupie 63 chore ukończyły pełne 14 cykli leczenia ukierunkowanego na HER2.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia badanego leczenia w grupie T-DM1 były nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (zmniejszenie liczby płytek krwi [4,2%], wzrost stężenia bilirubiny we krwi [2,6%], wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej [1,6%] i wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej [1,5%]), obwodowa neuropatia czuciowa (1,5%) oraz zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (1,2%).

Najczęstsze przyczyny odstawienia leku T-DM1 stanowiły nieprawidłowości laboratoryjne. Jednak wartości graniczne dla rozpoczęcia zmniejszania dawki lub przerwania leczenia z powodu nieprawidłowości w próbach wątrobowych w badaniu KATHERINE były niższe niż określone w badaniu EMILIA z powodu opinii FDA.

Jedna chora w grupie T-DM1, u której doszło do zmniejszenia liczby płytek krwi, zmarła z powodu krwawienia śródczaszkowego spowodowanego upadkiem.

W związku z możliwością kontynuacji leczenia samym trastuzumabem w przypadku wystąpienia działań niepożądanych T-DM1, które nie były związane z komponentą przeciwciała i konieczności wyodrębnienia działań, które związane są z T-DM1 a nie są związane z samym trastuzumabem, istnieje potrzeba szczególnego zwrócenia uwagi na różnice w działaniach niepożądanych poszczególnych leków (tabela nr 4).

Protokół badania klinicznego KATHERINE dopuszczał kontynuację leczenia trastuzumabem, za wyjątkiem zdarzeń, które w ocenie badacza związane były z działaniem przeciwciała - części składowej T-DM1.

Pacjentom, którzy przerwali leczenie T-DM1 przed ukończeniem 14 cykli terapii badanej, zezwolono na kontynuowanie leczenia trastuzumabem w celu ukończenia 14 cykli leczenia ukierunkowanego na HER2.

Pacjenci, którzy przerwali leczenie T-DM1 z powodu zdarzeń niepożądanych, które mogły być związane z trastuzumabem (np. nadwrażliwość, toksyczność kardiologiczna, zapalenie płuc), nie mogli zmienić leczenia na trastuzumab. [8]



**Tabela nr 4. Zdarzenia niepożądane (dowolnego stopnia) z co najmniej 10% częstością w dowolnym ramieniu badania\* [9]**

Zdarzenie niepożądane	Trastuzumab (n=720)		T-DM1 (n=740)	
	wszystkich stopni	3. stopnia	wszystkich stopni	3. stopnia
<b>Zmęczenie</b>	<b>33.8</b>	<b>0.1</b>	<b>49.5</b>	<b>1.1</b>
<b>Nudności</b>	<b>13.1</b>	<b>0.3</b>	<b>41.6</b>	<b>0.5</b>
<b>Obniżona liczba płytek<sup>†</sup></b>	<b>2.4</b>	<b>0.1</b>	<b>28.5</b>	<b>3.6</b>
<b>Zwiększenie aktywności AspAT</b>	<b>5.6</b>	<b>0.3</b>	<b>28.4</b>	<b>0.5</b>
<b>Ból głowy</b>	<b>16.9</b>	<b>0.1</b>	<b>28.4</b>	<b>0</b>
<b>Ból stawów</b>	<b>20.6</b>	<b>0</b>	<b>25.9</b>	<b>0.1</b>
Uszkodzenie skóry spowodowane promieniowaniem	27.6	1	25.4	1.4
<b>Zwiększenie aktywności AlAT</b>	<b>5.7</b>	<b>0.3</b>	<b>23.1</b>	<b>0.4</b>
Krwawienie z nosa	3.5	0	21.5	0
<b>Obwodowa neuropatia czuciowa</b>	<b>6.9</b>	<b>0</b>	<b>18.6</b>	<b>1.4</b>
<b>Zaparcia</b>	<b>8.2</b>	<b>0</b>	<b>17</b>	<b>0.1</b>
Ból mięśni	11.1	0	15.4	0.4
<b>Wymioty</b>	<b>5.1</b>	<b>0.3</b>	<b>14.6</b>	<b>0.5</b>
Bezsenna	11.9	0.1	13.6	0
Kaszel	11.9	0	13.5	0.1
<b>Suchość w ustach</b>	<b>1.3</b>	<b>0</b>	<b>13.5</b>	<b>0.1</b>
Objawy grypopodobne	12.1	0.1	13.5	0
<b>Uderzenia gorąca</b>	<b>20.3</b>	<b>0.3</b>	<b>12.8</b>	<b>0</b>
Ból	12.8	0	12.6	0
Biegunka	12.5	0.3	12.3	0.8
Ból kończyn	9.7	0.4	11.6	0
<b>Zapalenie jamy ustnej</b>	<b>3.8</b>	<b>0.1</b>	<b>10.8</b>	<b>0.1</b>
<b>Gorączka</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>10.4</b>	<b>0</b>
Niedokrwistość	8.3	0.1	10	1.1

\*T-DM1 - trastuzumab emtanzyna; † Wszystkie wymienione zdarzenia niepożądane były stopnia 3., z wyjątkiem obniżenia liczby płytek krwi, które występowało w stopniu 4. 0,1% w ramieniu z trastuzumabem i 2,0% w ramieniu z T-DM1.

**Pogrubione: zdarzenia niepożądane wszystkich stopni z częstością występowania ≥10% w jednym z ramion badania z ≥5% różnicą pomiędzy ramionami.**

## II. OGÓLNE ZASADY DAWKOWANIA I MODYFIKACJI DAWKI [1]

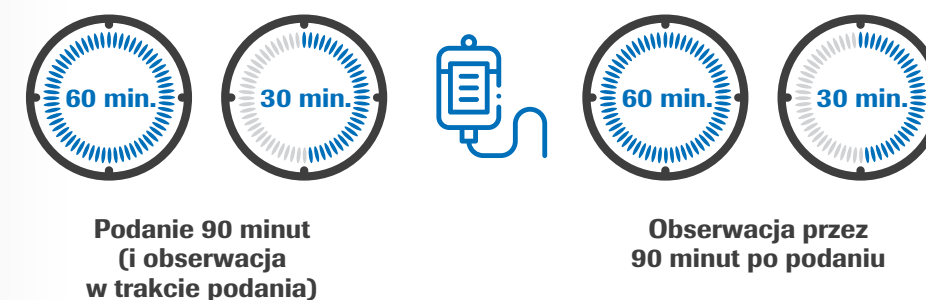
Produkt leczniczy Kadcyła powinien być podawany w infuzji dożylniej pod nadzorem personelu medycznego, który ma doświadczenie w leczeniu chorych na nowotwory (np. przygotowanego do leczenia reakcji alergicznych/anafilaktycznych na wlew oraz w warunkach zapewniających pełny i natychmiastowy dostęp do sprzętu niezbędnego do przeprowadzenia resuscytacji.

**Zalecaną dawką koniugatu trastuzumab emtanzyna jest 3,6 mg/kg masy ciała, podawane w formie wlewu dożylnego co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy).**



**Opóźnienie lub pominięcie podania**

W przypadku pominięcia podania planowanej dawki, należy ją podać tak szybko, jak to możliwe; nie czekając do następnego cyklu. Schemat podawania należy skorygować w celu utrzymania 3-tygodniowego odstępu pomiędzy dawkami. Następną dawkę należy podać zgodnie z podanymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.





Jeśli wcześniejszy wlew produktu był dobrze tolerowany, **kolejne dawki koniugatu trastuzumab emtanzyna można podawać w schemacie skróconym:**



**Podanie 30 minut  
(i obserwacja w trakcie podania)**



**Obserwacja przez  
30 min po podaniu**

### Czas trwania leczenia

**Wczesne stadium raka piersi (EBC – Early Breast Cancer)**

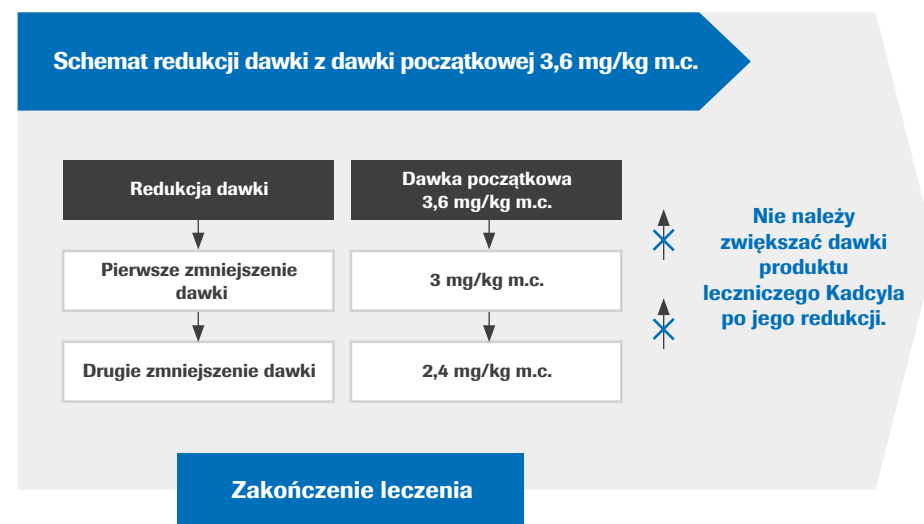
Pacjenci powinni otrzymywać leczenie **łącznie przez 14 cykli** chyba, że nastąpi nawrót choroby lub niemożliwe do opanowania działania toksyczne.

**Rak piersi z przerzutami (MBC – Metastatic Breast Cancer)**

Pacjenci powinni otrzymywać leczenie **do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do opanowania działań toksycznych.**

## OGÓLNE ZASADY MODYFIKACJI DAWKOWANIA

Postępowanie w przypadku objawowych działań niepożądanych może wiązać się **z okresowym przerwaniem terapii, zmniejszeniem dawki lub zakończeniem leczenia** koniugatem trastuzumab emtanzyna



## 1. Trombocytopenia

Małopłytkowość, czyli zmniejszenie ilości płytek krwi, była częstym powikłaniem obserwowanym w trakcie terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna i zarazem najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia terapii.

U większości pacjentów występowała małopłytkowość w stopniu 1. lub 2. z nadirem około 8 dnia, oraz poprawą przed terminem kolejnego wlewu. U chorych rasy azjatyckiej częściej obserwowano małopłytkowość, jak również większe nasilenie małopłytkowości.

**Tabela nr 5. Zestawienie działań niepożądanych - trombocytopenii w poszczególnych badaniach III fazy – zaawansowany rak piersi (aBC) - EMILIA, TH3RESA, MARIANNE [4, 5, 6]**

Badanie	EMILIA (≥2 linia leczenia aBC)		TH3RESA (≥3 linia leczenia aBC)		MARIANNE (1 linia leczenia aBC)		
	T-DM1 n=490	L+K n=488	T-DM1 n=403	TPC n=184	T-DM1 n=361	T-DM1+P n=366	HT n=353
Ramię badania							
Trombocytopenia ≥3. stopnia (%)	<b>14</b>	<b>&lt;1</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>6,6</b>	<b>9</b>	<b>0</b>

L- lapatynib, K- kapecytabina, T-DM1 – trastuzumab emtanzyna, P – pertuzumab, AE – zdarzenie niepożądane, H- Herceptin (trastuzumab), TPC – terapia wybrana przez badacza, T - taksoid

Modi i wsp. przeprowadzili analizę potencjalnych czynników ryzyka, które mogą wpłynąć na wystąpienie trombocytopenii u pacjentów leczonych T-DM1. Na podstawie analizy przedstawiono model przewidywania trombocytopenii ≥3. stopnia podczas leczenia koniugatem trastuzumab emtanzyna. Analiza obejmowała populację pacjentów z 3 badań klinicznych: EMILIA, TH3RESA, MARIANNE (n=1620, w przypadku ostatniego badania ujęto również ramię T-DM1+P). Kryterium włączenia do wszystkich wymienionych badań klinicznych była liczba płytek krwi  $\geq 100 \times 10^9 /L$ . W analizowanej grupie trombocytopenię  $\geq 3$ . stopnia odnotowano u 141 osób (9%). Przeanalizowano wpływ następujących czynników na wystąpienie tego zdarzenia: wiek, BMI, rasa, stan sprawności wg ECOG, obecność przerzutów do OUN, liczba płytek, liczba leukocytów, współwystępowanie cukrzycy, wcześniejsze stosowanie taksoidów, równoczesne stosowanie glikokortykosteroidów, aspiryny, furosemidu,  $\beta$ -blokerów. Ustalono, że największe ryzyko trombocytopenii  $\geq 3$  stopnia występuje u pacjentów rasy azjatyckiej, u których wyjściowy poziom płytek krwi wynosi  $100-220 \times 10^9/L$ . U pacjentów tych występuje 40% prawdopodobieństwo wystąpienia trombocytopenii stopnia  $\geq 3$ . w ciągu pierwszych 365 dni terapii. Podgrupę o najmniejszym ryzyku stanowią pacjenci rasy innej niż azjatycka z wyjściowym poziomem płytek  $>300 \times 10^9/L$ .



Trombocytopenia nie jest zdarzeniem częstym podczas terapii trastuzumabem, nawet w połączeniu z taksoidami. Postawiono hipotezę, że działanie to związane jest z emtanzyną. W czasie pierwszych 365 dni terapii T-DM1 zaobserwowano 309 (19%) przypadków trombocytopenii wszystkich stopni, w tym 141 (9%) w stopniu  $\geq 3$ . W grupie tych pacjentów 43 (15%) wymagało przerwy w dawkowaniu, 67 (22%) wymagało redukcji dawki a u 47 pacjentów (15%) zakończono leczenie w związku ze zdarzeniem. Mediana czasu do wystąpienia trombocytopenii  $\geq 3$ . stopnia wyniosła 12 dni, a 70% przypadków zdarzeń wystąpiło w czasie pierwszych 42 dni terapii. Obecność przerzutów do OUN, niska liczba leukocytów oraz równoczesne stosowanie kortykosteroidów zidentyfikowane zostały jako cechy znacząco powiązane z występowaniem trombocytopenii  $\geq 3$ . stopnia, co zwraca uwagę na konieczność zachowania ostrożności w tych podgrupach pacjentów. Przedstawiony model prognozowania klinicznego może być pomocny w określeniu spersonalizowanego ryzyka oraz wspomóc lekarzy w podejmowaniu decyzji o terapii T-DM1 - określeniu stosunku korzyści do ryzyka u wybranego pacjenta. [10]

**Tabela nr 6. Porównanie częstości działań niepożądanych - trombocytopenii w badaniu KATHERINE – rak piersi we wczesnym stadium zaawansowania. [8]**

Ramię badania	T-DM1				TRASTUZUMAB			
	Liczba pacjentów (%)							
Stopnie wg. CTCAE	Wszystkie stopnie	Stopień 1.	Stopień 2.	Stopień 3.	Wszystkie stopnie	Stopień 1.	Stopień 2.	Stopień 3.
Trombocytopenia (%)	<b>28.5</b>	<b>14.2</b>	<b>8.6</b>	<b>3.6</b>	<b>2.4</b>	<b>1.9</b>	<b>0.1</b>	<b>0.1</b>

### Dane dotyczące leczenia wczesnego raka piersi

W czasie kongresu ESMO 2019 zaprezentowano poszerzoną analizę małopłytkowości w badaniu KATHERINE. Wykazano częstsze występowanie małopłytkowości u pacjentek leczonych uprzednio karboplatiną lub cisplatiną: 36,2% versus 26,7% w podgrupie nieleczonych wcześniej związkami platyny. Nie obserwowano różnic w obu podgrupach w zakresie czasu trwania i odsetka ustąpień obserwowanej toksyczności. Małopłytkowość była najczęstszą przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia, co dotyczyło 4,2% z 740 chorych w ramieniu T-DM1. W ramieniu kontrolnym z trastuzumabem nie obserwowano małopłytkowości prowadzącej do zakończenia terapii. [11]

### Patomechanizm

Patomechanizm małopłytkowości nie jest do końca poznany. Zakłada się, że trombocytopenia jest efektem działania DM1 ponieważ nie jest zjawiskiem obserwowanym podczas leczenia trastuzumabem i jest niezależna od obecności HER2. [12]

T-DM1 może ulegać internalizacji w mechanizmie zależnym od receptora Fc w prekursorowych komórkach dla megakariocytów, zapobiegając ich różnicowaniu do megakariocytów, powodując apoptozę prekursorów megakariocytów, w dalszej kolejności wpływając na tworzenie płytek. T-DM1 nie wywiera efektu na funkcję dojrzałych płytek oraz na ich aktywację i agregację. Wykazano, że trastuzumab i trastuzumab emtanzyna wiążą się z FcyRIIIa na prekursorach megakariocytów, ale tylko trastuzumab emtanzyna wpływa na wytwarzanie płytek krwi, wskazując, że małopłytkowość zależy od DM1 lub jego metabolitu: lys-SMCC-DM1. [13]

Opisano różnice etniczne pomiędzy Azjatami i nie-Azjatami w allotypie FcyRIIIa, co może tłumaczyć większe ryzyko małopłytkowości podczas leczenia T-DM1 u Azjatów. [10]

Za alternatywną teorię patogenezy trombocytopenii uważa się mechanizm niezależny od FcyRIIIa – internalizację przez makropinocytozę. Zjawisko to jest od dawna znane jako pierwotna metoda wychwytu komórkowego fazy płynnej i związanego z błoną ładunku, co wymaga dużego odkształcenia błony plazmatycznej, jednak nie są znane mechanizmy regulacji tych odkształceń. [14, 15]

## Trombocytopenia (obniżona liczba płytek):

### Stopnie nasilenia toksyczności wg CTCAE wersja 5.[36]

- Stopień 1.**  
płytki  $< LLN - 75\ 000/mm^3$ ;  $< LLN - 75.0 \times 10^9/L$
- Stopień 2.**  
płytki  $< 75\ 000 - 50\ 000/mm^3$ ;  $< 75.0 - 50.0 \times 10^9/L$
- Stopień 3.**  
płytki  $< 50\ 000 - 25\ 000/mm^3$ ;  $< 50.0 - 25.0 \times 10^9/L$
- Stopień 4.**  
płytki  $< 25\ 000/mm^3$ ;  $< 25.0 \times 10^9/L$

## OCENA

- Zaleca się monitorowanie liczby płytek krwi przed podaniem każdej dawki koniugatu trastuzumab emtanzyna.
- Pacjenci z małopłytkowością ( $\leq 100\ 000/mm^3$ ) oraz pacjenci stosujący leczenie przeciwzakrzepowe (np. warfarynę, heparynę, heparyny drobnocząsteczkowe) powinni być ściśle monitorowani podczas terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna.
- Nie badano koniugatu trastuzumab emtanzyna u pacjentów z liczbą płytek krwi  $\leq 100\ 000/mm^3$  przed rozpoczęciem terapii.[1]



## Algorytm postępowania – aBC[1]

### Stopień 3.



Nie podawać koniugatu trastuzumab emtanzyna do czasu, gdy **liczba płytek** krwi zwiększy się do stopnia  $\leq 1$ . ( $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ ), a **następnie stosować dawkę na tym samym poziomie.**

### Stopień 4.



Nie podawać koniugatu trastuzumab emtanzyna do czasu, gdy **liczba płytek** krwi zwiększy się do stopnia  $\leq 1$ . ( $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ ), a **następnie zmniejszyć dawkę o jeden poziom.**

## Algorytm postępowania – eBC[1]

### Stopień 2. - 3. w dniu wyznaczonego podania leku



Nie podawać koniugatu trastuzumab emtanzyna do czasu, gdy **liczba płytek** krwi zwiększy się do stopnia  $\leq 1$ . ( $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ ), a **następnie stosować dawkę na tym samym poziomie.**

**! Jeśli u pacjenta konieczne jest dwukrotne opóźnienie podania leku z powodu małopłytkowości, należy rozważyć zmniejszenie dawki o jeden poziom.**

### Stopień 4. w dowolnym momencie



Nie podawać koniugatu trastuzumab emtanzyna do czasu, gdy **liczba płytek** krwi zwiększy się do stopnia  $\leq 1$ . ( $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ ), a **następnie zmniejszyć dawkę o jeden poziom.**

## 2. Krwawienia

W związku z leczeniem koniugatem trastuzumab emtanzyna zgłaszano przypadki zdarzeń krwotocznych, w tym krwotoku w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, układu oddechowego i przewodu pokarmowego. Niektóre ze zdarzeń związanych z krwawieniem zakończyły się zgonem. W niektórych spośród obserwowanych przypadków u pacjentów występowała małopłytkowość lub otrzymywali oni również leki przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne; w innych przypadkach nie stwierdzono znanych dodatkowych czynników ryzyka. Stosując te leki, należy zachować ostrożność i rozważyć dodatkowe monitorowanie, gdy ich jednoczesne użycie jest konieczne z przyczyn medycznych.[1]

### Stopnie nasilenia toksyczności wg CTCAE wersja 5.[36]

- Stopień 1.**  
łagodne, interwencja niewskazana
- Stopień 2.**  
umiarkowane objawy, interwencja wskazana
- Stopień 3.**  
wskazana transfuzja, wskazana inwazyjna interwencja
- Stopień 4.**  
zagrożające życiu konsekwencje; wskazana pilna interwencja
- Stopień 5.**  
zgon

**Tabela nr 7. Zestawienie działań niepożądanych – krwawienia w poszczególnych badaniach III fazy – zaawansowany rak piersi (aBC) - EMILIA, TH3RESA, MARIANNE [4, 5, 6]**

Badanie	EMILIA ( $\geq 2$ linia leczenia aBC)		TH3RESA ( $\geq 3$ linia leczenia aBC)		MARIANNE (1 linia leczenia aBC)		
	T-DM1 n=490	L+K n=488	T-DM1 n=403	TPC n=184	T-DM1 n=367	T-DM1 +P n=366	HT n=353
Krwawienia $\geq 3$ . stopnia	2	1	4	>1	bd	bd	bd
Krwawienia z nosa wszystkich stopni (%)	25	9	17	4	31.3	35.2	15

L- lapatynib, K- kapecytabina, T-DM1 - trastuzumab emtanzyna, P - pertuzumab, AE - zdarzenie niepożądane, H- Herceptin (trastuzumab), TPC - terapia wybrana przez badacza, bd- brak danych, T - taksoid

Krwawienia

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności lewej komory serca

Neuropatia obwodowa

Toksyczny wpływ na płuca

Reakcje związane z wlewem  
Reakcje nadwrażliwości





Krwawienia analizowano w badaniach klinicznych jako złożony termin wybranych zdarzeń, takich jak: krwawienie z nosa, krwawienie z odbytnicy, wybroczyny, krwotok miesiączkowy, krwotok z macicy, krwotok, krwawienie z przewodu pokarmowego, krwotok z wrzodu trawiennego i krwotok podtwardówkowy. Najczęściej występowały krwawienia z nosa.

## Zintegrowana analiza bezpieczeństwa – krwawienia

W celu zbadania związku pomiędzy występowaniem trombocytopenii a krwotokami, przeprowadzono analizę krzyżową – tabela nr 8. [16]

**Tabela nr 8. Analiza krzyżowa – zależność pomiędzy krwawieniami a trombocytopenią [16].**

Krwotok	Trombocytopenia						Total
	Stopień 0.	Stopień 1.	Stopień 2.	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 5.	
Stopień 0.	119	269	112	54	7	0	<b>561</b>
Stopień 1.	20	111	73	44	12	0	<b>260</b>
Stopień 2.	2	21	17	5	0	0	<b>45</b>
Stopień 3.	2	4	5	5	1	0	<b>17</b>
Stopień 4.	0	1*	0	0	0	0	<b>1*</b>
Stopień 5.	0	0	0	0	0	0	<b>0<sup>‡</sup></b>
<b>Total</b>	<b>143</b>	<b>406</b>	<b>207</b>	<b>143</b>	<b>143</b>	<b>143</b>	<b>884</b>

\* U pacjenta wystąpił krwotok z przewodu pokarmowego w stopniu 4, który ustąpił w ciągu jednego dnia i badacz nie powiązał zdarzenia z leczeniem T-DM1.

‡ Po przeprowadzeniu tej analizy obserwowano przypadki krwawień zakończone zgonem; ciężkie krwotoki, w tym krwotoki z centralnego układu nerwowego były raportowane w kolejnych badaniach klinicznych z T-DM1 [1].

Analizę przeprowadzono w oparciu o dane z 6 badań klinicznych EMILIA (BO21977), TDM3569g, TDM4258g, TDM4374g, BO21976 (TDM4450g), TDM4688g i BO25430 (TDM4529g) T-DM1 w aBC, w których lek stosowano w monoterapii. Zgromadzono dane od 884 pacjentów, którzy otrzymali  $\geq$  jedną dawkę T-DM1.

U 128 pacjentów odnotowano trombocytopenię w stopniu 3. lub 4. W podgrupie tej u 61 pacjentów nie zareportowano żadnych krwawień, u 56 (43,8%) osób obserwowano krwawienia stopnia 1. (głównie z nosa), u 5 (3,9%) pacjentów wystąpiło krwawienie stopnia 2. (głównie z nosa), a zdarzenie to w stopniu 3.-4. wystąpiło u 6 osób (4,7%).

Krwawienia w stopniu 3.-4. zaobserwowano łącznie u 18 pacjentów (2% analizowanej populacji). Wśród nich odnotowano tylko 1 przypadek w stopniu 4. – krwawienie z przewodu pokarmowego, a 10 zdarzeń opisano jako ciężkie. Najczęstszymi krwawieniami w stopniu 3.-4. były: krwawienia z przewodu pokarmowego (n=7), ginekologiczne (n=5), krwawienia z nosa (n=4). Krwawienia stopnia 3.-4. oraz małopłytkowość stopnia 3.-4. były czasowo współistniejące u dwóch pacjentów. U 2 pacjentów wystąpił krwotok w stopniu 3. pomimo braku trombocytopenii. U 1 pacjenta wystąpił krwotok w stopniu  $\geq$ 4., który nie był związany z T-DM1. [16]

Stosunkowo rzadkie przypadki współwystępowania trombocytopenii 3.-4. stopnia z krwawieniami w stopniu 3.-4. mogą sugerować inne/dodatkowe podłoże krwawień identyfikowanych podczas leczenia T-DM1.

W trakcie terapii T-DM1 zidentyfikowano przypadki teleangiektazji, które również mogą mieć znaczenie jako potencjalna przyczyna krwawień, zwłaszcza z błony śluzowej przewodu pokarmowego. [17, 18, 19, 20]

Sibaud i wsp. opisali 5 przypadków teleangiektazji (skórnych i/lub błony śluzowej) powiązanych z leczeniem T-DM1 raka piersi w stadium zaawansowania. Mechanizm wywoływania teleangiektazji przez T-DM1 nie został wyjaśniony (nie obserwowano tego zdarzenia podczas leczenia samym trastuzumabem lub emtanzyną). Występowanie teleangiektazji w postaci naczyń gwiazdzystych łączy się ze stosowaniem leków (blokerów kanału wapniowego, litu), z chorobami autoimmunologicznymi i chorobami tkanki łącznej (toczeń, twardzina układowa), zakażeniem HIV, ciążą oraz z uszkodzeniem wątroby. Wśród opisanych przypadków teleangiektazji u wszystkich pacjentów wystąpił wzrost poziomu transaminaz w łagodnym stopniu nasilenia. [19]

Poza związkiem teleangiektazji z uszkodzeniem wątroby, zjawisko to można również połączyć z zaburzeniem systemu mikrotubul w komórkach endotelium w mechanizmie zależnym od emtanzyny. Zaburzenia mikrotubul cytoszkieletu obserwuje się w przebiegu wrodzonej naczyniowości krwotocznej (choroba Rendu-Oslera-Webera, ang. hereditary hemorrhagic telangiectasia – HHT), a przegrupowanie cytoszkieletu odgrywa ważną rolę w procesie rozszerzania tętniczek. Autorzy pracy sugerują, że teleangiektazje obserwowane w przebiegu leczenia T-DM1 mogą przyczyniać się do obserwowanych krwawień z błon śluzowych. [19] Krwawienie jest częstym powikłaniem u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami, ale podejście do zapobiegania i leczenia różni się znacznie w zależności od rodzaju i miejsca krwawienia. Uniwersalne zasady obejmują stabilizację hemodynamiczną i opiekę zgodną z celami opieki pacjenta. Należy rozważyć odstawienie leków przeciwzakrzepowych (jeśli są stosowane u pacjenta) i podanie produktów krwiopochodnych zgodnie ze wskazaniami. Dostępne miejsca mogą zostać zaopatrzone i leczone środkami miejscowymi. [21]

**Tabela nr 9. Porównanie częstości działań niepożądanych - krwawienia w badaniu KATHERINE – rak piersi we wczesnym stadium zaawansowania. [8]**

Ramie badania	T-DM1				TRASTUZUMAB			
	Liczba pacjentów (%)							
Krwawienia $\geq$ 3. stopnia	<b>0.4</b>				<b>0.3</b>			
Stopnie wg. CTCAE	Wszystkie stopnie	Stopień 1.	Stopień 2.	Stopień 3.	Wszystkie stopnie	Stopień 1.	Stopień 2.	Stopień 3.
Krwawienia z nosa (%)	<b>21.5</b>	<b>19.3</b>	<b>2.2</b>	<b>0</b>	<b>3.5</b>	<b>3.3</b>	<b>0.1</b>	<b>0</b>

Zdarzenia krwotoczne zgłoszono u 29% pacjentów z EBC, a częstość występowania ciężkich przypadków zdarzeń krwotocznych (stopnia  $\geq$  3.) wynosiła 0,4%, w tym jedno zdarzenie stopnia 5. W niektórych obserwowanych przypadkach u pacjentów występowała małopłytkowość lub otrzymywali oni także leki przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne; w innych przypadkach nie stwierdzono znanych dodatkowych czynników ryzyka.[1] Pomimo większej częstości występowania zmniejszonej liczby płytek krwi (trombocytopenii) w ramieniu T-DM1, częstość krwawień w stopniu  $\geq$ 3. była podobna w obu grupach.



### 3. Zaburzenia czynności wątroby

#### ZWIĘKSZENIE AKTYWNOŚCI AMINOTRANSFERAZY ALANINOWEJ (AIAT)

#### ZWIĘKSZENIE AKTYWNOŚCI AMINOTRANSFERAZY ASPARAGINIANOWEJ (AspAT)

**Tabela nr 10. Zestawienie działań niepożądanych – zwiększenie aktywności aminotransferaz w poszczególnych badaniach III fazy – zaawansowany rak piersi (aBC) – EMILIA, TH3RESA, MARIANNE [4, 5, 6]**

Badanie	EMILIA (≥2 linia leczenia aBC)		TH3RESA (≥3 linia leczenia aBC)		MARIANNE (1 linia leczenia aBC)		
	T-DM1 n=490	L+K n=488	T-DM1 n=403	TPC n=184	T-DM1 n=361	T-DM1 +P n=366	HT n=353
Ramię badania							
Zwiększenie aktywności AIAT	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>4.4</b>	<b>6.0</b>	<b>0.8</b>
Zwiększenie aktywności AspAT	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>6.9</b>	<b>3.3</b>	<b>0.3</b>

L- lapatynib, K- kapecytabina, T-DM1 – trastuzumab emtanzyna, P – pertuzumab, AE – zdarzenie niepożądane, H- Herceptin (trastuzumab), TPC – terapia wybrana przez badacza, T - taksoid

**Tabela nr 11. Porównanie częstości działań niepożądanych - zwiększenie aktywności aminotransferaz w badaniu KATHERINE – rak piersi we wczesnym stadium zaawansowania, ramiona T-DM1 vs Herceptin [8]**

Ramię badania	T-DM1				TRASTUZUMAB			
	Liczba pacjentów, %							
Stopnie wg. CTCAE	Wszystkie stopnie	Stopień 1.	Stopień 2.	Stopień 3.	Wszystkie stopnie	Stopień 1.	Stopień 2.	Stopień 3.
Zwiększenie aktywności AIAT	<b>23.1</b>	<b>18.4</b>	<b>4.3</b>	<b>0.4</b>	<b>5.7</b>	<b>4.9</b>	<b>0.6</b>	<b>0.3</b>
Zwiększenie aktywności AspAT	<b>28.4</b>	<b>23.1</b>	<b>4.7</b>	<b>0.5</b>	<b>5.6</b>	<b>5.0</b>	<b>0.3</b>	<b>0.3</b>

Po przeprowadzeniu analizy badań klinicznych z zastosowaniem leku trastuzumab emtanzyna stwierdzono, że profil bezpieczeństwa T-DM1 był zgodny z poprzednimi badaniami i spójny w klinicznie istotnych podgrupach pacjentów w badaniach III fazy: EMILIA, THERESA, MARIANNE i KATHERINE (wyjątek stanowią chorzy powyżej 65 r. ż. oraz Azjaci, u których zaobserwowano większą częstość występowania zdarzeń nieporządkanych w st. ≥ 3.). W wyniku analizy wyodrębniono zdarzenia o szczególnym zainteresowaniu m. in. hepatotoksyczność, która w badaniach klinicznych z użyciem T-DM1 wystąpiła przede wszystkim pod postacią bezobjawowego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (stopień 1.–4.). Powikłanie to najczęściej występowało w pierwszych cyklach (1–6). Zwiększenie aktywności aminotransferaz było głównie przemijające, swoje największe nasilenie osiągając w 8 dobie po podaniu koniugatu trastuzumab emtanzyna. Po tym czasie obserwowano zmniejszenie toksyczności do stopnia 1. lub jej całkowite ustąpienie przed kolejnym kursem. Stwierdzono też efekt kumulacyjny tzn. odsetek pacjentów ze zwiększeniem AIAT/AspAT w stopniu 1.–2. zwiększał się wraz z kolejnymi cyklami. U chorych ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz w większości przypadków w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki T-DM1 występowała poprawa tj. zmniejszenie toksyczności do 1. stopnia nasilenia lub powrót do wartości prawidłowych. U pacjentów otrzymujących terapię T-DM1 opisano też ciężkie zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych, w tym guzkowy przerost regeneracyjny wątroby (NRH) oraz przypadki zgonów z powodu polekowego uszkodzenia wątroby. Wpływ na wystąpienie tych powikłań mogły mieć choroby współistniejące i (lub) jednocześnie stosowane leki o działaniu potencjalnie hepatotoksycznym. [1, 4, 5, 6, 8]

#### Patogeneza hepatotoksyczności

Mechanizm hepatotoksyczności nie został wyjaśniony. Dane przedkliniczne sugerują, że efekt ten może być spowodowany niespecyficznym działaniem DM1. Zaburzenia czynności wątroby są wyjaśniane wychwytem ADC w wyniku interakcji przeciwciała z receptorem mannozy, którego ekspresję wykazują wątrobowe komórki sinusoidalne. [12, 22] Innym mechanizmem tłumaczącym toksyczność „off-target” na hepatocyty jest oddziaływanie DM1 z błonowym białkiem CKAP5. [23]

#### BEZPIECZEŃSTWO W GRUPIE CHORYCH Z PRZERZUTAMI DO WĄTROBY

Na podstawie danych z badań klinicznych EMILIA i TH3RESA przeprowadzono retrospektywną analizę bezpieczeństwa wśród chorych z przerzutami do wątroby. W podgrupie chorych z przerzutami do wątroby stwierdzonymi przed włączeniem do badania (zarówno z podwyższoną jak i bez podwyższonej aktywności AIAT) utrzymywała się korzyść kliniczna T-DM1 w porównaniu z grupą kontrolną. Mediana intensywności dawki była podobna we wszystkich podgrupach pacjentów. Większość pacjentów z przerzutami do wątroby otrzymywała leczenie bez zmniejszenia dawki, niezależnie od wyjściowej aktywności AIAT. Częstość AE st. ≥ 3 była wyższa u chorych leczonych T-DM1 z przerzutami do wątroby i podwyższonym poziomem AIAT w porównaniu z grupą kontrolną, jednak były to zdarzenia w większości bezobjawowe (zmiany parametrów laboratoryjnych). Ta retrospektywna analiza eksploracyjna wykazała, że obecność przerzutów do wątroby i (lub) podwyższenia AIAT na początku badania nie wpływa na profil skuteczności klinicznej T-DM1 w porównaniu z leczeniem kontrolnym. [24]





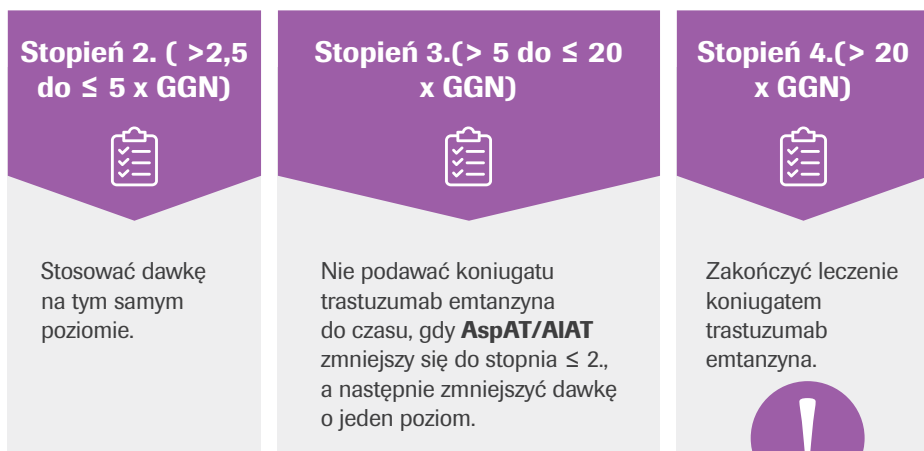
## Stopnie nasilenia toksycznosci wg CTCAE wersja 5.[36] AIAT, AspAT

- 1 **Stopień 1.**  
>GGN - 3.0 x GGN jeśli wartość wyjściowa była w normie;  
1.5 - 3.0 x wartość wyjściowa jeśli wartość wyjściowa była nieprawidłowa
- 2 **Stopień 2.**  
>3.0 - 5.0 x GGN jeśli wartość wyjściowa była w normie;  
>3.0 - 5.0 x wartość wyjściowa jeśli wartość wyjściowa była nieprawidłowa
- 3 **Stopień 3.**  
>5.0 - 20.0 x GGN jeśli wartość wyjściowa była w normie;  
>5.0 - 20.0 x wartość wyjściowa jeśli wartość wyjściowa była nieprawidłowa
- 4 **Stopień 4.**  
>20.0 x GGN jeśli wartość wyjściowa była w normie;  
>20.0 x wartość wyjściowa jeśli wartość wyjściowa była nieprawidłowa

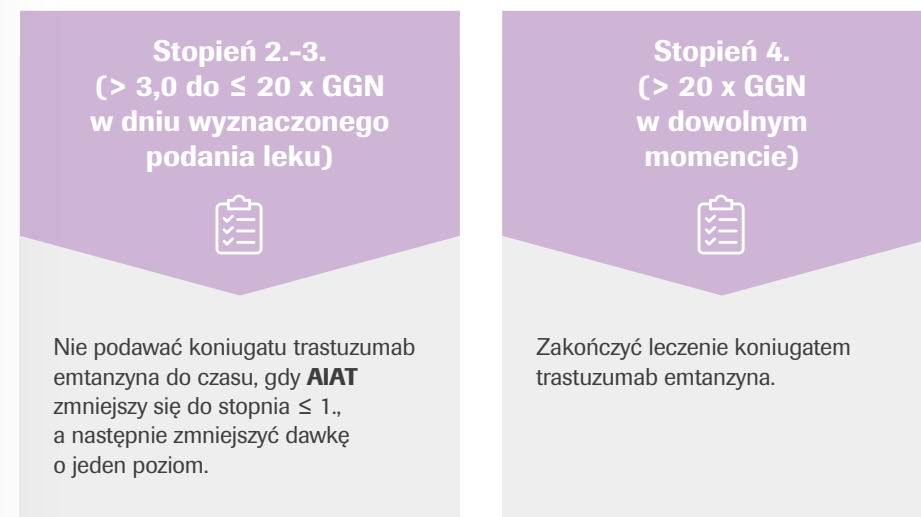
## OCENA

- Czynność wątroby należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia oraz przed podaniem kolejnych dawek.
- Pacjenci z wyjściowo zwiększoną aktywnością AIAT (np. związaną z przerzutami do wątroby) są predysponowani do rozwoju niewydolności wątroby i mają większe ryzyko wystąpienia toksyczności wątrobowej w stopniu 3.-5. lub zwiększenia poziomu wyników badań laboratoryjnych wątroby.
- Koniugatu trastuzumab emtanzyna nie badano u pacjentów z aktywnością aminotransferaz w surowicy > 2,5 x GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej > 1,5 x GGN przed rozpoczęciem leczenia.[1]

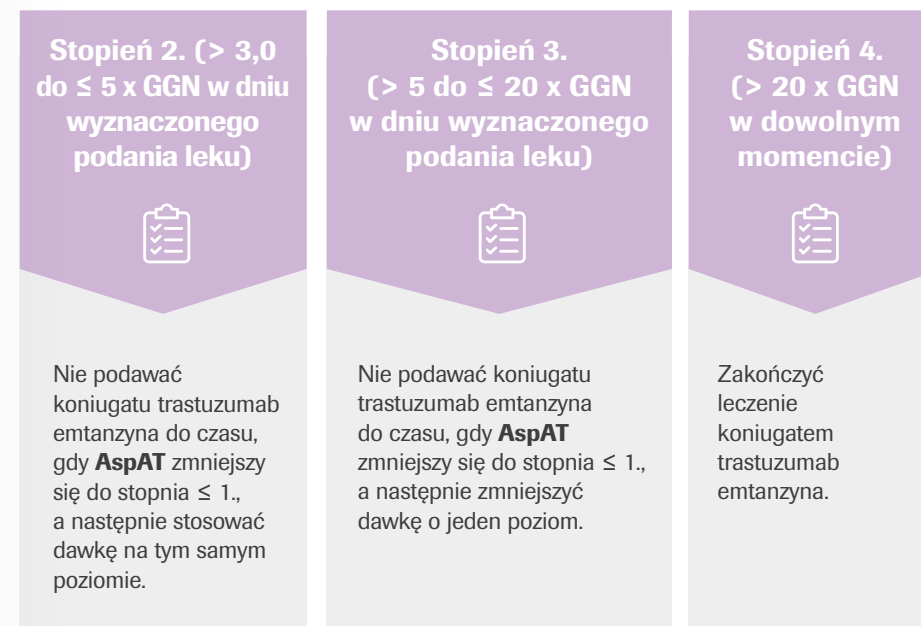
## Algorytm postępowania (AIAT, AspAT) – aBC[1]



## Algorytm postępowania (AIAT) – eBC[1]



## Algorytm postępowania (AspAT) – eBC[1]



Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności lewej komory serca

Neuropatia obwodowa

Toksyczny wpływ na płuca

Reakcje związane z wlewem  
Reakcje nadwrażliwości



## HIPERBILIRUBINEMIA

Stopnie toksyczności zgodnie z CTCAE v 5.[36]

- 1 Stopień 1.**  
>GGN - 1.5 x GGN jeśli wartość wyjściowa była w normie;  
> 1.0 - 1.5 x wartość wyjściowa jeśli wartość wyjściowa była nieprawidłowa
- 2 Stopień 2.**  
>1.5 - 3.0 x x GGN jeśli wartość wyjściowa była w normie;  
>1.5 - 3.0 x wartość wyjściowa jeśli wartość wyjściowa była nieprawidłowa
- 3 Stopień 3.**  
>3.0 - 10.0 x GGN jeśli wartość wyjściowa była w normie;  
>3.0 - 10.0 x wartość wyjściowa jeśli wartość wyjściowa była nieprawidłowa
- 4 Stopień 4.**  
>10.0 x GGN jeśli wartość wyjściowa była w normie;  
>10.0 x wartość wyjściowa jeśli wartość wyjściowa była nieprawidłowa

Tabela nr 12. Zestawienie działań niepożądanych - hiperbilirubinemia w poszczególnych badaniach III fazy - zaawansowany rak piersi (aBC) - EMILIA, TH3RESA [4, 5]

Badanie	EMILIA (≥2 linia leczenia aBC)		TH3RESA (≥3 linia leczenia aBC)	
	T-DM1 n=490	L+K n=488	T-DM1 n=403	TPC n=184
Ramię badania				
Hiperbilirubinemia 1.-2. stopnia (%)	<b>2.2</b>	<b>8.4</b>	<b>0.2</b>	<b>0</b>
Hiperbilirubinemia 3.-4. stopnia (%)	<b>0.4</b>	<b>1.2</b>	<b>0.2</b>	<b>0</b>

L - lapatynib, K- kapecytabina, T-DM1 - trastuzumab emtanzyna, TPC - terapia wybrana przez badacza

## OCENA

- Czynność wątroby należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia oraz przed podaniem kolejnych dawek.
- Koniugatu trastuzumab emtanzyna nie badano u pacjentów z aktywnością aminotransferaz w surowicy > 2,5 x GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej > 1,5 x GGN przed rozpoczęciem leczenia.[1]

## Algorytm postępowania – aBC[1]



Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności lewej komory serca

Neuropatia obwodowa

Toksyczny wpływ na płuca

Reakcje związane z wlewem  
Reakcje nadwrażliwości



## Algorytm postępowania – eBC[1]

TBILI > 1,0 do ≤ 2,0 x GGN  
w dniu wyznaczonego  
podania leku



Nie podawać koniugatu trastuzumab emtanzyna do czasu, gdy stężenie bilirubiny całkowitej zmniejszy się do ≤ 1,0 x GGN, a następnie zmniejszyć dawkę o jeden poziome

TBILI > 2,0 x GGN  
w dowolnym momencie



Zakończyć leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna.



## POLEKOWE USZKODZENIE WĄTROBY (DILI) (aBC i eBC)

### Algorytm postępowania [1]

Aminotranferazy w surowicy > 3 x GGN  
i jednocześnie bilirubina całkowita > 2 x GGN



Definitywnie zakończyć leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna przy braku innej prawdopodobnej przyczyny wzrostu stężenia enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny, np. przerzutów do wątroby lub jednocześnie przyjmowanych leków



## GUZKOWY PRZEROST REGENERACYJNY (NRH) (aBC i eBC)

### Algorytm postępowania [1]

Wszystkie stopnie nasilenia



Definitywnie zakończyć leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna.



Zaburzenia  
czynności  
wątroby

Zaburzenia  
czynności lewej  
komory serca

Neuropatia  
obwodowa

Toksyczny  
wpływ na płuca

Reakcje  
związane z wlewem  
Reakcje  
nadwrażliwości





## 4. Zaburzenia czynności lewej komory serca

### Potencjalny patomechanizm

Kluczowe badania, które doprowadziły do rejestracji trastuzumabu, ujawniły, że może on powodować kardiotoxycytność, prawdopodobnie ze względu na ważną rolę, jaką odgrywa sygnalizacja HER2 w funkcjonowaniu kardiomiocytów. Chociaż kardiotoxycytność związana z trastuzumabem jest dobrze znaną jednostką chorobową, kardiotoxycytność nowszych leków anti-HER2 – T-DM1 jest mniej poznana ze względu na ogólnie niewielką liczbę pacjentów, u których wystąpiła. [25]

Patofizjologia kardiotoxycytności leków anti HER2 nie została jeszcze dokładnie wyjaśniona. Dostępne badania sugerują, że trastuzumab może wpływać na serce na wiele sposobów:

**A.** Blokowanie aktywacji HER2, w której pośredniczy NRG-1 (neuregulina 1), hamuje podstawowe mechanizmy wewnątrzkomórkowe, które pozwalają kardiomiocytom na właściwe wykonywanie ich funkcji (powtarzalne skurcze). Dotyczy to mechanizmów, które warunkują zdolność do utrzymania struktury i funkcji sarkomerów oraz usuwania proapoptotycznych oksydacyjnych produktów syntezy adenozyno-5-trifosforanu w komórce, która ma wysokie i stałe zapotrzebowanie na ATP;

**B.** Wiązanie trastuzumabu prowadzi do obniżenia poziomu antyapoptotycznego białka BCL-XL i do podwyższenia poziomu proapoptotycznego białka BCL-XS. Stosunek między bodźcami przeciwapoptotycznymi i proapoptotycznymi jest również kluczowym regulatorem funkcji mitochondriów;

**C.** Stres oksydacyjny prowadzi do podwyższenia poziomu angiotensyny II. Angiotensyna II jest inhibitorem NRG-1 i zapobiega wiązaniu się neureguliny 1 z innymi receptorami z rodziny ErbB w celu kompensacji blokady HER2, co prowadzi do jeszcze większego zahamowania szlaku, a tym samym do większego stresu oksydacyjnego, tworząc cytotoxycytny błędny cykl. Aktywuje również oksydazę NADPH, prowadząc do dysfunkcji mitochondriów i śmierci komórek. Ponadto angiotensyna II indukuje apoptozę również poprzez receptor AT1. [26]

**Tabela nr 13. Zestawienie działań niepożądanych – zmniejszenie frakcji wyrzutowej w poszczególnych badaniach III fazy – zaawansowany rak piersi (aBC) - EMILIA, TH3RESA, MARIANNE [27, 5, 6]**

Badanie	EMILIA (≥2 linia leczenia aBC)		TH3RESA (≥3 linia leczenia aBC)		MARIANNE (1 linia leczenia aBC)		
	T-DM1 n=490	L+K n=488	T-DM1 n=403	TPC n=184	T-DM1 n=361	T-DM1 +P n=366	HT n=353
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory o 10 punktów procentowych lub więcej od wartości wyjściowej do wartości <50%	<b>1,7</b>	<b>1,6</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1.1</b>	<b>3</b>	<b>4.8</b>

L- lapatynib, K- kapecytabina, T-DM1 – trastuzumab emtanzyna, P – pertuzumab, H- Herceptin (trastuzumab), TPC – terapia wybrana przez badacza, T – taksoid

**Tabela nr 14. Porównanie częstości działań niepożądanych – zmniejszenie frakcji wyrzutowej w badaniu KATHERINE – rak piersi we wczesnym stadium zaawansowania, ramiona T-DM1 vs Herceptin [8]**

Ramię badania	T-DM1	TRASTUZUMAB
	Liczba pacjentów (%)	
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory o 10 punktów procentowych lub więcej od wartości wyjściowej do wartości <50%	<b>1,2</b>	<b>1,4</b>

### Stopnie nasilenia toksycytności wg CTCAE wersja 5.[36]

- Stopień 1.** bezobjawowa
- Stopień 2.** bezobjawowa
- Stopień 3.** objawowa z powodu spadku frakcji wyrzutowej, reagująca na interwencję
- Stopień 4.** oporna lub słabo kontrolowana niewydolność serca spowodowana spadkiem frakcji wyrzutowej; wskazana interwencja, taka jak urządzenie wspomagające komorę, dożylna wsparcie wazopresora lub przeszczep serca
- Stopień 5.** zgon

Toksycytność kardiologiczna w trakcie stosowania koniugatu trastuzumab emtanzyna występuje stosunkowo rzadko. W badaniach klinicznych III fazy zaburzenia funkcji skurczowej lewej komory serca (LVSD- left ventricular systolic dysfunction) występowały u około 2% pacjentów, przy czym w zdecydowanej większości przypadków było to bezobjawowe obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF- left ventricular fraction ejection) w stopniu 1 i 2 [27, 28, 29]. Toksycytność w stopniu 3. lub 4. obserwowano jedynie u 0,4% pacjentów. W badaniu klinicznym EMILIA u ponad 97 % pacjentów leczonych T-DM1 LVEF utrzymywała się na poziomie 45% lub więcej [27]. Jedynie u 3 pacjentek leczonych koniugatem trastuzumab emtanzyna (na 481 w ramieniu T-DM1) wystąpił spadek frakcji wyrzutowej lewej komory poniżej 40%, natomiast spadek LVEF poniżej 50% lub o 15% w stosunku do wartości wyjściowej u 8 pacjentek (1,7% leczonych). Podobne zdarzenia jak opisane powyżej (spadek LVEF poniżej 50% lub o 15% w stosunku do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia) w badaniu MARIANNE wystąpiły u jeszcze mniejszej liczby chorych, bo jedynie u 0,8%. [28] Należy przy tym wspomnieć, że toksycytność kardiologiczna w tym badaniu wystąpiła za to u 4,5% pacjentek leczonych w ramieniu kontrolnym trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią. Niski odsetek toksycytności kardiologicznej obserwowano nie tylko w badaniach klinicznych, ale także w badaniach podsumowujących stosowanie T-DM1 w rutynowej praktyce klinicznej [30].



Przyjmuje się, że do czynników ryzyka powikłań kardiologicznych należą: wiek > 50 lat, niska wartość LVEF przed rozpoczęciem leczenia T-DM1 (<55%), niska wartość LVEF przed terapią lub po stosowaniu paklitakselu w leczeniu uzupełniającym, wcześniejsze lub jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych, wcześniejsza terapia antracyklinami oraz wysokie BMI (> 25 kg/m<sup>2</sup>). Podkreślić należy także, że w większości badań klinicznych z zastosowaniem koniugatu trastuzumab emtanzyna wyjściowa wartość LVEF pacjentów wynosiła ≥50%, a z udziału w nich wykluczono chorych z zastoinową niewydolnością serca, ciężkimi, wymagającymi leczenia zaburzeniami rytmu serca, zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, niestabilną chorobą wieńcową w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją lub z dusznością spoczynkową spowodowaną zaawansowaną chorobą nowotworową. Mimo podejścia ograniczającego ryzyko wystąpienia kardiotoksyczności zaleca się mimo wszystko kontrolę LVEF przed rozpoczęciem leczenia T-DM1 oraz kontrolę w regularnych odstępach czasu w jego trakcie. [1]

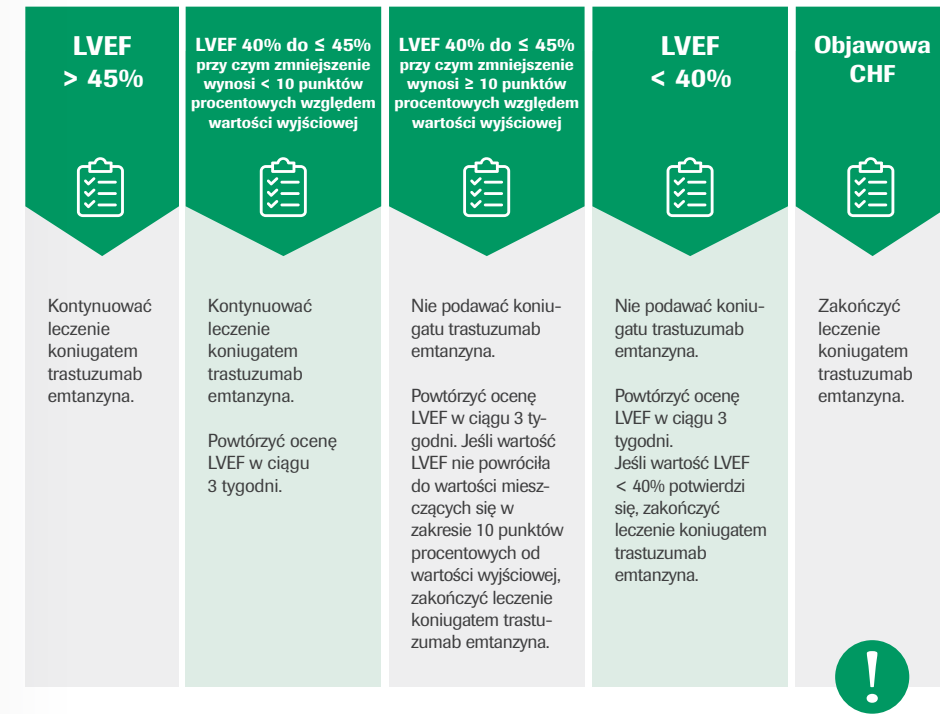
W 2020 roku ukazała się zbiorcza analiza badań (1961 pacjentów leczonych T-DM1 w zaawansowanym raku piersi – 1544 T-DM1, 417 – T-DM1 w skojarzeniu z pertuzumabem) przeprowadzona w celu oceny częstości występowania, obrazu klinicznego oraz ustalenia czynników ryzyka kardiotoksyczności związanej z terapią T-DM1. Pierwszorzędowym punktem końcowym była częstość zdarzeń sercowych (CE, cardiac events). Zdarzenia te zostały podzielone na następujące kategorie: (1) zastoinowa niewydolność serca (CHF) lub spadek LVEF 3/4 stopnia; (2) niedokrwienie serca, (3) arytmia serca, (4) spadek LVEF 1/2 stopnia. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały wskaźnik ustępowania zdarzeń i ich wpływ na przerwanie leczenia.

Zastoinową niewydolność serca lub spadek LVEF do stopnia 3.-4. odnotowano u 0,71% pacjentów, niedokrwienie serca u 0,1%, arytmie serca u 0,71%, a spadek LVEF 1/2 stopnia u 2,04%. Całkowity odsetek zdarzeń sercowych wyniósł 3,37%. Jako czynniki ryzyka zidentyfikowano wiek pacjenta > 65 lat i wyjściową wartość LVEF < 55%. Analizowane zdarzenia sercowe ustąpiły u większości (79%) pacjentów po przerwaniu leczenia. [25]

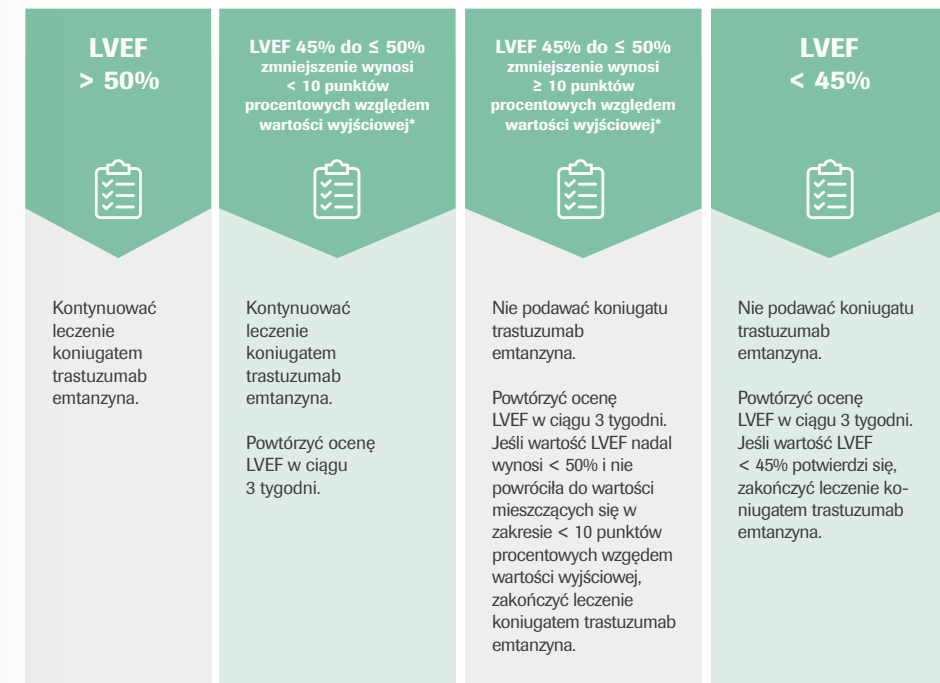
## OCENA

- Należy wykonywać standardowe badania oceniające czynność serca (echokardiogram lub wielobramkową angiografię radioizotopową, MUGA) **przed rozpoczęciem leczenia oraz w regularnych odstępach czasu (np. co 3 miesiące) w trakcie terapii.**[1]

## Algorytm postępowania – aBC [1]



## Algorytm postępowania – eBC [1]



LVEF = frakcja wyrzutowa lewej komory  
\* Przed rozpoczęciem leczenia koniugatem trastuzumab emtanzyna.



## NIETYDOLNOŚĆ SERCA - eBC



**Objawowa CHF,  
LVSD stopnia 3.-4. lub  
niewydolność serca stopnia 3.-4.  
lub niewydolność serca stopnia 2.,  
której towarzyszy LVEF < 45%**

Zakończyć  
leczenie  
koniugatem  
trastuzumab  
emtanżyna



## 5. Neuropatia obwodowa

### Potencjalny patomechanizm

Neurotoksyczność obserwowana podczas terapii koniugatem trastuzumab emtanżyna jest efektem związanym prawdopodobnie z komponentą leku cytotoksycznego – DM1.

DM1 (maytansine derivate) - pochodna majtanzyny— jest substancją o działaniu cytotoksycznym i antymitotycznym podobnym do alkaloidów barwinka, ale charakteryzującą się ponad 100-krotnie wyższą aktywnością antymitotyczną. Majtanzynoidy były badane w latach 90 ale badania zostały zaniechane ze względu na wąskie okno terapeutyczne tej grupy leków. Ustalono, że DLT (dose limiting toxicity) dla majtanzynoidów mieści się w zakresie 1-2 mg/m<sup>2</sup>, a efekty uboczne ograniczające dawkę to: neurotoksyczność, toksyczność żołądkowo-jelitowa, osłabienie, nudności, wymioty i biegunki. [32]

Indukowana chemioterapią obwodowa polineuropatia jest spowodowana przede wszystkim toksycznym wpływem na neurony. Objawy czuciowe są zwykle większe niż motoryczne lub autonomiczne. Neuropatia może wynikać ze zmian anatomicznych (np. dystalnej degeneracji aksonów) lub ze zmian fizjologicznych w neuronach. [34] W przypadku leków zaburzających funkcjonowanie systemu mikrotubul (alkaloidy vinca, taksoidy) mechanizmami, które prawdopodobnie odpowiadają za rozwój neuropatii, są zaburzenia w transporcie aksonalnym lub uszkodzenie mitochondriów, które może leżeć u podstaw metabolicznej niewydolności aksonów. [34]

**Tabela nr 15. Zestawienie działań niepożądanych - neuropatii w poszczególnych badaniach III fazy – zaawansowany rak piersi (aBC) - EMILIA, TH3RESA, MARIANNE [4, 6, 31]**

Badanie	EMILIA (≥2 linia leczenia aBC)		TH3RESA (≥3 linia leczenia aBC)		MARIANNE (1 linia leczenia aBC)		
	T-DM1 n=490	L+K n=488	T-DM1 n=403	TPC n=184	T-DM1 n=361	T-DM1 +P n=366	HT n=353
neuropatia - wszystkich stopni (%)	<b>12</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>5.4</b>	<b>14.4</b>	<b>18.9</b>	<b>28</b>

L- lapatynib, K- kapecytabina, T-DM1 – trastuzumab emtanżyna, P – pertuzumab, H- Herceptin (trastuzumab), TPC – terapia wybrana przez badacza, T - taksoid





**Tabela nr 16. Porównanie częstości działań niepożądanych - neuropatii w badaniu KATHERINE – rak piersi we wczesnym stadium zaawansowania, ramiona T-DM1 vs Herceptin [8]**

Ramię badania	T-DM1				TRASTUZUMAB			
	Liczba pacjentów (%)							
Stopnie wg. CTCAE	Wszystkie stopnie	Stopień 1.	Stopień 2.	Stopień 3.	Wszystkie stopnie	Stopień 1.	Stopień 2.	Stopień 3.
neuropatia czuciowa (%)	<b>18.6</b>	<b>12.2</b>	<b>5.1</b>	<b>1.4</b>	<b>6.9</b>	<b>5.4</b>	<b>1.5</b>	<b>0</b>

**Stopnie nasilenia toksyczności wg CTCAE wersja 5.[36]**

**Obwodowa neuropatia ruchowa**

- 1 Stopień 1.**  
Bezobjawowa; wyłącznie obserwacje kliniczne lub diagnostyczne
- 2 Stopień 2.**  
Umiarkowane objawy; ograniczające instrumentalne czynności dnia codziennego
- 3 Stopień 3.**  
Poważne objawy; ograniczające czynności dnia codziennego dotyczące samoopieki
- 4 Stopień 4.**  
Konsekwencje zagrażające życiu; wskazana pilna interwencja
- 5 Stopień 5.**  
zgon

**Obwodowa neuropatia czuciowa**

- 1 Stopień 1.**  
Bezobjawowa
- 2 Stopień 2.**  
Umiarkowane objawy; ograniczające instrumentalne czynności dnia codziennego
- 3 Stopień 3.**  
Poważne objawy; ograniczające czynności dnia codziennego dotyczące samoopieki
- 4 Stopień 4.**  
Konsekwencje zagrażające życiu; wskazana pilna interwencja

W badaniach klinicznych z zastosowaniem koniugatu trastuzumab emtanzyna obserwowano polineuropatię obwodową, głównie czuciową, w stopniu przeważnie 1. U 29 % chorych otrzymujących koniugat trastuzumab emtanzyna z powodu zaawansowanego raka piersi odnotowano zaburzenia czucia, z czego u 8,6% w stopniu co najmniej 2. Zaburzenie to wystąpiło u 32,3 % leczonych z powodu wczesnego raka piersi w jakimkolwiek nasileniu, zaś w stopniu drugim i wyższym u 10,3%. [1]

W badaniu Katherine stwierdzono, że częstość występowania neuropatii obwodowej była wyższa w ramieniu T-DM1, niezależnie od obecności wyjściowej neuropatii obwodowej. Wyjściowa neuropatia obwodowa wiązała się z dłuższym czasem trwania i niższym wskaźnikiem ustępowania neuropatii niezależnie od ramienia w badaniu. Częstość występowania neuropatii obwodowej była podobna w każdym ramieniu badania, niezależnie od rodzaju taksonu zastosowanego w leczeniu przedoperacyjnym. [11]

Zaleca się wstrzymać terapię koniugatem trastuzumab emtanzyna u chorych z polineuropatią obwodową w stopniu 3. i 4. do czasu ustąpienia jej nasilenia do stopnia co najmniej 2. W przypadku wznowienia terapii można rozważyć redukcję dawki zgodnie z postępowaniem przedstawionym w schemacie redukcji dawki. [1] Autorzy niemieckich rekomendacji AGO sugerują aby u pacjentów wcześniej leczonych taksonami, u których w leczeniu postneoadiuwantowym stosuje się T-DM1 kontynuować działania zapobiegające neuropatii, takie jak rękawiczki uciskowe (LoE 2b / B / AGO +) lub stymulacja dotykowa (LoE 5 / D / AGO +). [33]

**Algorytm postępowania – aBC i eBC [1]**

**Stopień 3.-4.**

Nie podawać koniugatu trastuzumab emtanzyna do czasu ustąpienia neuropatii obwodowej do stopnia ≤ 2.



Neuropatia obwodowa

Toksyczny wpływ na płuca

Reakcje związane z wlewem  
Reakcje nadwrażliwości



## 6. Toksyczny wpływ na płuca

W badaniach klinicznych z użyciem koniugatu trastuzumab emtanzyna obserwowano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (*ang. interstitial lung disease, ILD*), w tym zapalenia płuc; niektóre z nich prowadziły do ostrej niewydolności oddechowej lub zakończyły się zgonem. Objawy obejmowały duszność, kaszel, zmęczenie i nacieki zapalne w płucach.

Zaleca się zakończenie leczenia koniugatem trastuzumab emtanzyna u pacjentów, u których rozpoznano ILD lub śródmiąższowe zapalenie płuc, z wyjątkiem zapalenia płuc po radioterapii w leczeniu adiuwantowym, kiedy to leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna należy definitywnie zakończyć w przypadku zdarzenia stopnia  $\geq 3$ . lub zdarzenia stopnia 2. niereagującego na standardowe leczenie.[1]

**Tabela nr 17. Zestawienie działań niepożądanych - pneumonitis – zaawansowany rak piersi (aBC) wśród pacjentów leczonych T-DM1 [16, 31]**

Badanie	Zintegrowana analiza bezpieczeństwa <sup>35</sup>	TH3RESA ( $\geq 3$ linia leczenia aBC)
pneumonitis	10 (1,1%) <sup>†</sup> st. 1. – 1; st. 2. – 6; st. 3. – 1; st. 4. – 1; st. 5. – 1 <sup>‡</sup>	2 (0,5%) st. 1-2; 1 (0,2%) st. 5.

\*Zintegrowana analiza bezpieczeństwa - dane pochodzą z badań: EMILIA (BO21977), TDM3569g, TDM4258g, TDM4374g, BO21976 (TDM4450g), TDM4688g i BO25430 (TDM4529g). N = 884

<sup>†</sup> zdarzenia niepożądane związane z zapaleniem płuc, w tym zapalenie płuc, śródmiąższowa choroba płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej, nacieki w płucach i organizujące się zapalenie płuc.

<sup>‡</sup> Zgon wystąpił ponad 30 dni po ostatniej dawce T-DM1 i 14 dni po rozpoczęciu leczenia trastuzumabem w połączeniu z nab-paklitaksellem.

**Tabela nr 18. Porównanie częstości działań niepożądanych - pneumonitis w badaniu KATHERINE – rak piersi we wczesnym stadium zaawansowania, ramiona T-DM1 vs Herceptin [8]**

Ramię badania	T-DM1 (n=740)	TRASTUZUMAB (n=720)
	Liczba pacjentów (%)	
	Wszystkie stopnie	Wszystkie stopnie
pneumonitis	<b>8 (1,1%)</b>	<b>1 (0,1%)</b>
zapalenie płuc po radioterapii	<b>11 (1,5%)</b>	<b>5 (0,7%)</b>

**Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) lub zapalenie płuc (aBC i eBC)**

Definitywnie zakończyć leczeniem koniugatem trastuzumab emtanzyna.[1]

### Zapalenie płuc spowodowane radioterapią (eBC)

**Stopień 2.**

Zakończyć leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna, jeśli zdarzenie nie ustąpi pod wpływem standardowego leczenia.

**Stopień 3.-4.**

Zakończyć leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna.

### Stopnie nasilenia toksyczności wg CTCAE wersja 5.[36]

- 1
**Stopień 1.**  
 Bezobjawowe; wyłącznie obserwacje kliniczne lub diagnostyczne; interwencja niewskazana
- 2
**Stopień 2.**  
 Objawowe; wskazana interwencja medyczna; ograniczające instrumentalne czynności dnia codziennego
- 3
**Stopień 3.**  
 Poważne objawy; ograniczające czynności dnia codziennego dotyczące samoopieki; wskazany tlen
- 4
**Stopień 4.**  
 Zagrożające życiu zaburzenia oddychania; wskazana pilna interwencja (np. tracheotomia lub intubacja)
- 5
**Stopień 5.**  
 zgon





## 7. Reakcje związane z wlewem

### Reakcje nadwrażliwości

#### Reakcje związane z wlewem

Nie badano wpływu terapii koniugatu trastuzumab emtanzyna u pacjentów, u których przerwano leczenie trastuzumabem z powodu wystąpienia reakcji związanej z wlewem (*ang. infusion-related reactions, IRR*); nie zaleca się terapii tym produktem leczniczym w tej grupie pacjentów. Należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia reakcji związanych z wlewem, zwłaszcza podczas pierwszego podania.

Terapię koniugatem trastuzumab emtanzyna należy przerwać u pacjentów, u których wystąpiła ciężka reakcja związana z wlewem, aż do ustąpienia objawów. Ponowne włączenie terapii należy rozważyć na podstawie klinicznej oceny stopnia nasilenia reakcji. Leczenie należy zakończyć w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją zagrażających życiu.

Reakcje związane z wlewem charakteryzują się wystąpieniem jednego lub więcej z objawów: zaczerwienienia skóry, dreszczy, gorączki, duszności, niskiego ciśnienia tętniczego, świszczącego oddechu, skurczu oskrzeli i tachykardii. Reakcje związane z infuzją stwierdzono u 4,0% pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych z MBC z użyciem koniugatu trastuzumab emtanzyna, w tym zgłoszono sześć przypadków nasilenia toksyczności w stopniu 3. i żadnych przypadków w stopniu 4. Reakcje związane z wlewem zgłoszono u 1,6% pacjentów z EBC, przy czym nie zgłoszono żadnych zdarzeń stopnia 3. lub 4. Reakcje związane z wlewem ustępowały w ciągu kilku godzin do doby po przerwaniu infuzji. W badaniach klinicznych nie obserwowano zależności pomiędzy dawką produktu leczniczego a wystąpieniem powikłania. [1]

#### Reakcje nadwrażliwości

Nie badano wpływu terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna u pacjentów, u których przerwano leczenie trastuzumabem z powodu nadwrażliwości; nie zaleca się stosowania koniugatu trastuzumab emtanzyna u tych chorych.

Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia nadwrażliwości/reakcji alergicznych, których objawy mogą być takie same jak w przypadku reakcji związanej z wlewem. W badaniach klinicznych z użyciem koniugatu trastuzumab emtanzyna obserwowano ciężkie reakcje anafilaktyczne.

Leki stosowane w przypadku takich reakcji, a także sprzęt ratowniczy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia. Jeśli wystąpi nadwrażliwość (z nasileniem reakcji podczas kolejnych wlewów), należy zakończyć leczenie koniugatem trastuzumab emtanzyna.

Nadwrażliwość wystąpiła u 2,6% pacjentów z MBC leczonych w badaniach klinicznych z koniugatem trastuzumab emtanzyna, z jednym przypadkiem toksyczności 3. i jednym przypadkiem 4. stopnia. Nadwrażliwość zgłoszono u 2,7% pacjentów z EBC, przy czym zdarzenia stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 0,4% pacjentów. Większość reakcji nadwrażliwości miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustępowała po zakończeniu leczenia. [1]

## REFERENCJE

- [1] Aktualna Charakterystyka Produktu Leczniczego Kadcyła;
- [2] Ponde N. i wsp. *Curr. Treat. Options in Oncol.* (2019) 20:37; [3] Donaghy H. *MABS*, 2016, VOL. 8, NO. 4, 659–671;
- [4] Dieras V. i wsp. *Lancet Oncol* 2017; 18: 732–742;
- [5] Krop I.E. i wsp. *Lancet Oncol* 2017; 18: 743–754;
- [6] Perez E.A. i wsp. *Cancer*. 2019 Nov 15; 125(22):3974–3984;
- [7] Tang E. i wsp. *Breast Cancer Research and Treatment* (2019) 178:473–477;
- [8] von Minckwitz G. i wsp. *N Engl J Med*. 2019 Feb 14;380(7):617–628;
- [9] von Minckwitz G. i wsp. *N Engl J Med*. 2019 Feb 14;380(7):617–628 (suplement);
- [10] Modi N.D. i wsp. *Clin Breast Cancer*. 2019 Dec 7 pii: S1526-8209(19)30715-3;
- [11] Untch M. i wsp. *ESMO* 2019; (prezentacja);
- [12] Diéras V. i wsp. *J Clin Oncol* 2014; 32:2750–2757;
- [13] Uppal H. i wsp. *Clin Cancer Res*. 2015 Jan 1;21(1):123–33;
- [14] Zhao H. i wsp. *Mol Cancer Ther*. 2017 Sep;16(9):1877–1886;
- [15] Liu F. i wsp. *Biomed Pharmacother*. 2020 Sep;129:110407;
- [16] Diéras V. i wsp. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2750–2757;
- [17] Sibaud V. i wsp. *Annals of Oncology* 26: 436–444, 2015;
- [18] Ruiz-Rivero J. i wsp. *An Bras Dermatol*. 2018;93(6):930–44;
- [19] Sibaud V. i wsp. *Breast Cancer Res Treat* (2014) 146:451–456;
- [20] Milam P. i wsp. *J Clin Aestet Dermatol*. 2019;12(7):23–26;
- [21] Johnstone C. i wsp. *Ann Palliat Med* 2018;7(2):265–273;
- [22] Donaghy H. *MABS*, 2016, VOL. 8, NO. 4, 659–671;
- [23] Endo Y. i wsp. *Oncotarget*, 2018, Vol. 9, (No. 98), pp: 37200–37215;
- [24] Miles D. i wsp. *ASCO* 2014 Plakat;
- [25] Ponde N. i wsp. *Eur J Cancer*. 2020 Jan 7;126:65–73;
- [26] Ponde N. i wsp. *ESMO Open*. 2016 Jul 21;1(4):e000073. eCollection 2016;
- [27] Verma S. i wsp. *N Engl J Med*. 2012 367(19):1783–1791;
- [28] Perez E.A. i wsp. *J Clin Oncol*. 2017 35(2):141–148;
- [29] Krop I.E. i wsp. *Lancet Oncol*. 2014 15(7):689–699;
- [30] Vici P. i wsp. *Oncotarget* 8(34):56921–56931;
- [31] Krop I.E. i wsp. *Lancet Oncol* 2017; 18: 743–754 (suplement);
- [32] Cassady J.M. i wsp. *Chem. Pharm. Bull.* 2004; 52(1) 1–26;
- [33] Thill M. i wsp. *Breast Care* 2019;14:247–255;
- [34] Staff N.P. i wsp. *Ann Neurol*. 2017 Jun;81(6):772–781;
- [35] Girish S. i wsp. *Cancer Chemother Pharmacol* (2012) 69:1229–1240
- [36] [https://academy.myeloma.org.uk/wp-content/uploads/2015/04/CTCAE\\_v5.pdf](https://academy.myeloma.org.uk/wp-content/uploads/2015/04/CTCAE_v5.pdf)

## Kadcyla®: antykoncepcja i bezpieczeństwo stosowania w ciąży

Jeśli podczas stosowania produktu Kadcyla lub w czasie 7 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku dojdzie do zapłodnienia, należy niezwłocznie powiadomić Roche Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 28, 02-672 Warszawa, tel. +48 22 345 18 88, fax +48 22 345 18 74 lub za pomocą formularza zgłoszeniowego znajdującego się pod adresem internetowym [www.roche.pl/portal/pl/zglaszanie\\_dzialan\\_niepozadanych](http://www.roche.pl/portal/pl/zglaszanie_dzialan_niepozadanych).

Dodatkowe informacje będą zbierane w czasie trwania ciąży oraz pierwszego roku życia niemowlęcia. Umożliwi to firmie Roche lepsze poznanie bezpieczeństwa terapii produktem Kadcyla oraz przekazanie odpowiednich danych odnośnym władzom, przedstawicielom zawodów medycznych oraz pacjentom

### Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas terapii koniugatem trastuzumabem emtanzyna oraz przez 7 miesięcy po podaniu ostatniej dawki koniugatu trastuzumab emtanzyna. Mężczyźni lub ich partnerki powinni również stosować skuteczne metody antykoncepcji.

### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania koniugatu trastuzumab emtanzyna u kobiet w ciąży. Trastuzumab, składnik koniugatu trastuzumab emtanzyna, może powodować uszkodzenie lub zgon płodu, jeśli zostanie podany kobiecie w ciąży. Po wprowadzeniu trastuzumabu do obrotu, u dzieci kobiet ciężarnych poddanych tej terapii stwierdzono przypadki małowodzia, niektóre z nich prowadzące do śmiertelnej hipoplazji płuc. Wyniki badań na zwierzętach z wykorzystaniem majtanzyny, ściśle powiązanym związkiem chemicznym tej samej klasy majtanzynoidu co DM1, sugerują, że DM1, cytotoksyczny składnik koniugatu trastuzumab emtanzyna, hamujący mikrotubule, może wykazywać działanie teratogenne i potencjalnie embriotoksyczne. Nie zaleca się stosowania koniugatu trastuzumab emtanzyna u kobiet w ciąży. Kobiety przed zajściem w ciążę powinny zostać poinformowane o możliwości uszkodzenia płodu. Natomiast chore, które zaszły w ciążę, powinny natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jeśli kobietę ciężarną poddaje się terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna, zaleca się ściśle monitorowanie przez wielodyscyplinarny zespół.

### Karmienie piersią

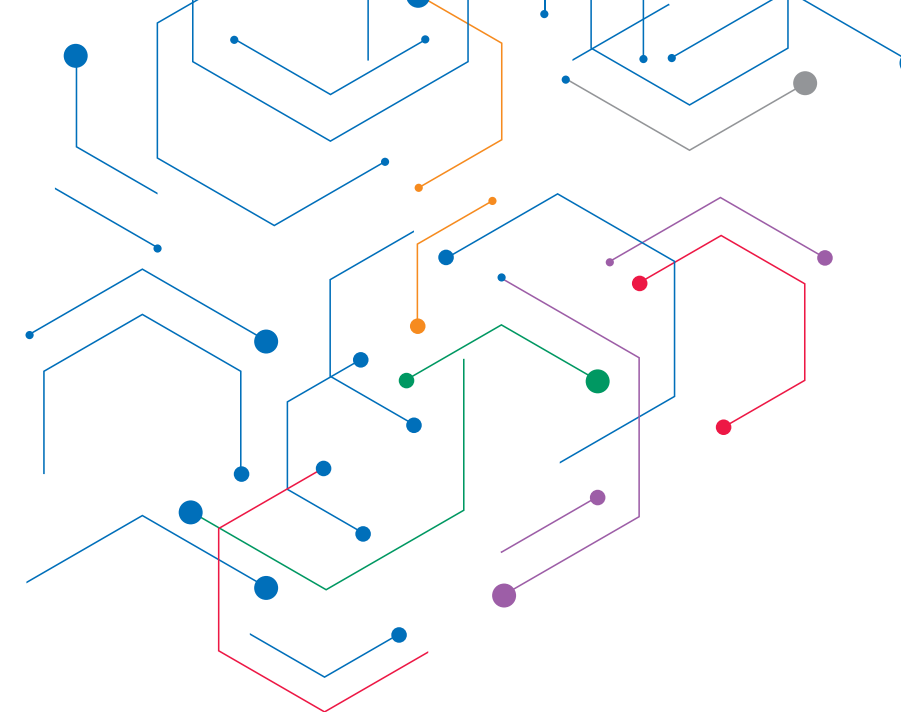
Nie ustalono, czy trastuzumab emtanzyna przenika do mleka matki. Ponieważ wiele produktów leczniczych przenika do mleka kobiecego i ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, kobiety powinny przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna. Pacjentki mogą rozpocząć karmienie piersią po 7 miesiącach od zakończeniu leczenia.

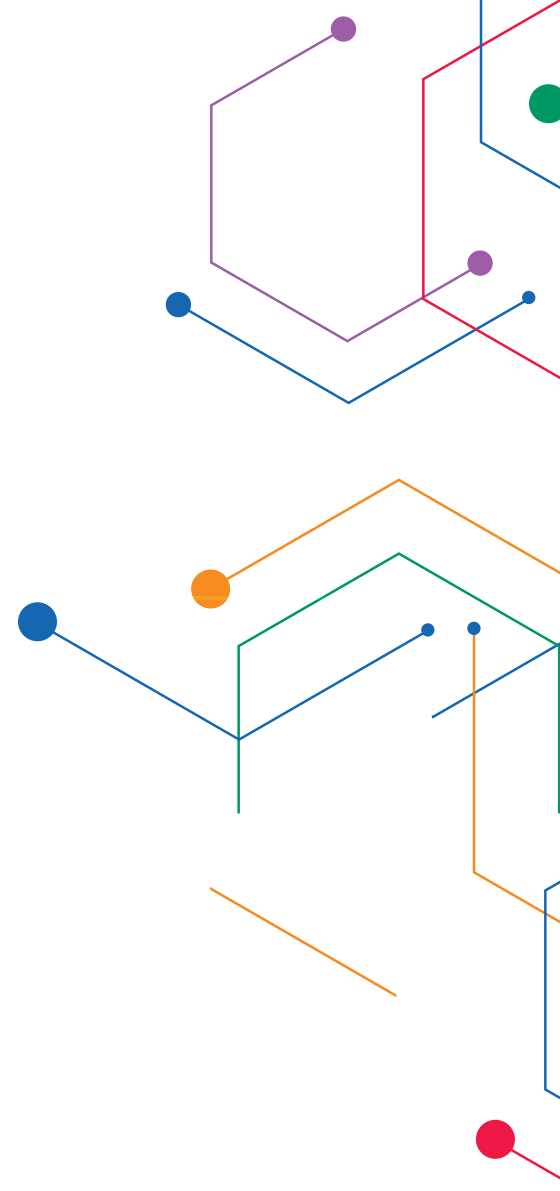
### Płodność

Nie przeprowadzono badań z zakresu zaburzeń płodności i toksyczności rozwoju u chorych leczonych trastuzumabem emtanzyna.

Pełna informacja o produkcie leczniczym Kadcyla® (ChPL) dostępna jest pod linkiem:

[https://www.roche.pl/content/dam/rochexx/roche-pl/roche\\_poland\\_rwd/pl\\_PL/documents/SmPC/kadcyla.pdf](https://www.roche.pl/content/dam/rochexx/roche-pl/roche_poland_rwd/pl_PL/documents/SmPC/kadcyla.pdf)





M-PL-00003092



**Roche Polska Sp. z o.o.**  
02-672 Warszawa, ul. Domaniewska 28  
tel. (22) 345 18 88, fax (22) 345 18 74  
[www.roche.pl](http://www.roche.pl)