

Reprint

Sacituzumab govitekan v léčbě pacientů s karcinomem prsu – bezpečnostní profil přípravku a zvládnání nežádoucích účinků spojených s léčbou

MUDr. Bibiana Vertáková-Krakovská, PhD.
MUDr. Miloš Holánek, Ph.D.

Sacituzumab govitekan v léčbě pacientů s karcinomem prsu – bezpečnostní profil přípravku a zvládnání nežádoucích účinků spojených s léčbou

MUDr. Bibiana Vertáková-Krakovská, PhD. Lékařská fakulta, Univerzita Komenského a Onkologický ústav svätej Alžbety, Bratislava
MUDr. Miloš Holánek, Ph.D. Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn: Léčba karcinomu prsu pomocí konjugátů monoklonální protilátky a cytostatika je novým postupem rozšiřujícím možnosti a zlepšujícím výsledky systémové léčby u všech podtypů karcinomu prsu. V případě pokročilého triple negativního a nověji i hormonálně pozitivního / HER2 negativního karcinomu prsu lze v léčebném algoritmu využít sacituzumab govitekan. Léčba tímto preparátem signifikantně zlepšuje dlouhodobé parametry léčebné odpovědi, jako jsou přežití beze známek progresu onemocnění a celkové přežití. Léčba je však obdobně jako u jiných protinádorových preparátů spojena s rizikem vzniku nežádoucích účinků, které jsou ve většině případů předvídatelné a v klinické praxi dobře řešitelné. Článek přináší charakteristiku bezpečnostního profilu sacituzumabu govitekenu a přehled návrhů managementu a prevence jeho nejčastějších a očekávaných nežádoucích účinků z běžné klinické praxe včetně klinických zkušeností.

Klíčová slova: sacituzumab govitekan, karcinom prsu, bezpečnostní profil přípravku, léčba, nežádoucí účinky

Léčba karcinomu prsu je komplexní a využívá všech dostupných modalit moderní onkologické léčby. U všech podtypů karcinomu prsu, tj. hormonálně pozitivního / HER2 negativního (HR+/HER2–), HER2 pozitivního a triple negativního karcinomu prsu (TNBC), bylo dosaženo výrazného zlepšení léčebných výsledků díky zařazení moderních protinádorových léčiv. Jednou z těchto nových lékových skupin jsou i konjugáty monoklonální protilátky s cytostatikem (antibody-drug conjugates, ADC).

ADC mají vysokou účinnost, která byla prokázána prospektivními randomizovanými klinickými studiemi [1–5]. Mají složitou molekulární strukturu – skládají se ze tří hlavních složek, mezi něž patří:

- ▶ monoklonální protilátka (MoAb), která má specifickou selektivitu proti antigenu na cílové nádorové buňce;
- ▶ vysoce účinné cytostatikum (tzv. payload);
- ▶ linker (spojovací můstek), který protilátku a cytostatikum spojuje. Linkery mohou být stabilní nebo hydrolyzovatelné [1].

Klinická účinnost a toxicita ADC jsou ovlivněny každou jejich jednotlivou složkou. Poznatky z klinických hodnocení prokázaly, že ADC mají jako protinádorová léčiva jedinečný mechanismus účinku, který zahrnuje cílené dodání a následné uvolnění cytostatika do nádorové buňky navázáním monoklonální protilátky na povrchový antigen exprimovaný na nádorové buňce. Tento mechanismus účinku simultánně spojuje cílenou léčbu a chemoterapii [5].

V případě ADC se obecně předpokládá, že protinádorový efekt bude větší než u konvenční terapie (díky množství a účinnosti navázaného cytostatika) a bezpečnostní profil naopak příznivější (díky uvolnění co největšího množství aktivní látky v cílové tkáni bez zásadního ovlivnění zdravých tkání). Jak již bylo zmíněno, všechny ADC jsou složeny z monoklonální protilátky a cytostatika, které je na protilátku navázáno pomocí linkeru. Každý ADC má jiný

poměr těchto tří složek, se stanovenou dávkou cytostatika, které může volně cirkulovat v krevním oběhu, a tak může být příčinou off-target toxicity. Hematotoxicita, hepatotoxicita a gastrointestinální nežádoucí účinky (NÚ) mohou být spojeny s předčasným uvolněním cytostatika do systémové cirkulace. Kromě toho imunitní odpověď, jež je částečně indukována protilátkami proti ADC, může způsobit sekundární poškození [6–8]. Ve většině případů je pro ADC dávkou limitující právě off-target toxicita projevující se mimo lékový cíl [11]. Důvodem je pravděpodobně fakt, že použítá cytostatika jsou malé molekuly, které mají mechanismus účinku běžných cytostatik i s jejich bezpečnostním profilem. Proto dochází k systémové toxicitě, jakmile se nálož cytostatika uvolní z vazby na monoklonální protilátku do systémové cirkulace [1, 5, 7, 8].

Jedním z představitelů ADC je i sacituzumab govitekan (SG), který prokázal svoji účinnost v léčbě pokročilého TNBC [10] a následně i pokročilého HR+/HER2– karcinomu prsu [11]. Na základě výsledků klinických studií byl SG registrován k léčbě pokročilého TNBC a pokročilého HR+/HER2– karcinomu prsu v FDA a následně i v EMA, přičemž je součástí respektovaných doporučení pro léčbu karcinomu prsu.

V ČR je lék hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění u pacientů s pokročilým TNBC, kteří byli léčeni minimálně dvěma liniemi protinádorové terapie, z nichž alespoň jedna byla pro metastatické onemocnění. V případě pokročilého HR+/HER2– karcinomu prsu nebyla dosud úhrada stanovena. Na Slovensku prozatím úhrada není stanovena v žádné z registrovaných indikací, nicméně v klinické praxi je v případě schválení výjimečné úhrady přípravek používán.

SG je konjugát protilátky a léčiva (ADC) cílený na bílkovinu Trop-2 (trophoblast cell-surface antigen 2). Jedná se o humanizovanou

monoklonální protilátku, která rozpoznává Trop-2. Tento protein je exprimován na nádorových buňkách a svojí vazbou na intracelulární signální dráhy, např. cestou aktivace MAPK signální dráhy, ovlivňuje klíčové pochody ovlivňující proliferaci, migraci a přežívání nádorových buněk. Pomocí hydrolyzovatelného linkeru je na monoklonální protilátku navázáno cytostatikum SN-38, což je aktivní metabolit irinotekanu (inhibitor topoizomerázy I). Po vazbě SG na Trop-2 dochází k internalizaci do nádorové buňky, následně degradaci konjugátu v lyzozomech s uvolněním SN-38, což má za následek poškození DNA inhibicí topoizomerázy I. Díky hydrolyzovatelnému linkeru se SN-38 v nádorovém mikroprostředí uvolňuje z vazby i před internalizací do buňky a může po uvolnění difundovat i do okolních nádorových buněk, což dále posiluje protinádorový efekt (tzv. bystander efekt). Výše uvedeným mechanismem je zprostředkován protinádorový efekt SG.

Bezpečnostní profil sacituzumabu govitekanu

Vzhledem k tomu, že většina pacientek, u nichž je zvažována léčba SG, je předléčena systémovou terapií jak pro časný karcinom, tak i pro pokročilé onemocnění, je třeba pacienty informovat o možných nežádoucích účincích a zvládat tak, aby byla zachována co nejvyšší dávková intenzita přípravku. Na druhou stranu je však třeba zmínit, že se hlavně v případě pacientek s pokročilým TNBC jedná o velice agresivní onemocnění, u něhož jsou možnosti systémové terapie stále značně omezené. Často se jedná o mladší pacientky s rychle progredujícím nádorovým onemocněním a SG je jedním z mála cílených preparátů, který je účinný a má potenciál přinést klinicky významný léčebný efekt. Z tohoto důvodu je nutné znát bezpečnostní profil SG, a pokud NÚ vzniknou, je nezbytné vědět, jak postupovat a NÚ zvládat, popř. zcela eliminovat. Pouze tak lze dosáhnout co nejlepšího léčebného účinku a minimalizace NÚ.

Nejčastějšími nežádoucími účinky u pacientů léčených sacituzumabem govitekanem byly: neutropenie (67,6 %), nauzea (62,6 %), průjem (62,5 %), únava (61,5 %), alopecie (45,6 %), anemie (40,7 %), zácpa (36,2 %), zvracení (33,6 %), snížená chuť k jídlu (25,7 %), dyspnoe (22,1 %) a bolest břicha (20,2 %) [9].

Vzhledem k výše uvedeným informacím je důležitým úkolem pro nás lékaře provést pacienty touto účinnou léčbou s co nejlepší tolerancí. Nutná je komunikace s důrazem na edukaci, stejně jako opakované vysvětlování očekávaných NÚ, poučení pacienta o jejich sledování a doporučení na zvládnutí NÚ.

Pacient má k dispozici pohotovostní telefonní číslo pro případ potřeby konzultace zdravotního stavu. Doporučená dávka SG je 10 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná formou intravenózní infuze v 1. a 8. dni 21denních léčebných cyklů. Léčba má pokračovat až do progresu onemocnění nebo výskytu netolerovatelné toxicity.

SG je určen pouze k intravenóznímu podávání, pacienti mají poměrně často vyčerpaný periferní venózní systém, proto musíme myslet i na zabezpečení bezpečného a pohodlného žilního vstupu (např. PICC / pažní port / hrudní port). Při prvním podání je nutné dodržet délku podávání infuze minimálně 3 hodiny, s důsledným sledováním reakcí spojených s infuzí. Pokud byla předcházející infuze tolerována, dodržujeme v průběhu následujících podání délku aplikace 1–2 hodiny (optimálně alespoň 1,5 hodiny). Pacienti musejí být během každé infuze a poté nejméně 30 minut pozorováni. Je doporučováno, aby byla před infuzní léčbou podána léčba zahrnující antipyretika, blokátory H1 a H2 a/nebo kortikosteroidy [9].

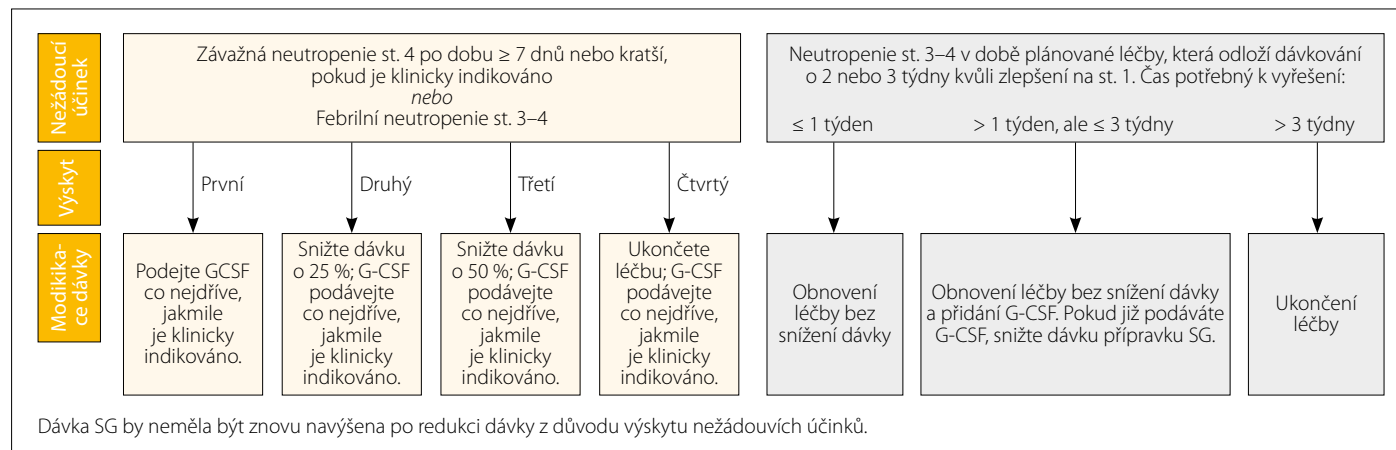
Neutropenie

Neutropenie se vyskytla u 67,6 % (465/688) pacientů léčených sacituzumabem govitekanem včetně neutropenie stupně 3–4 u 50,7 % pacientů. Neutropenie byla důvodem ke snížení dávky u 12,4 % pacientů. Pokud se vyskytne neutropenie stupně 3–4, je doporučeno podávat G-CSF a k redukci dávky přistupujeme až při dalším výskytu neutropenie stupně 3–4 i přes sekundární profylaxi G-CSF. Co se neutropenie týče, je medián času do výskytu neutropenie související s léčbou 16 dní a medián délky trvání 8 dní [9].

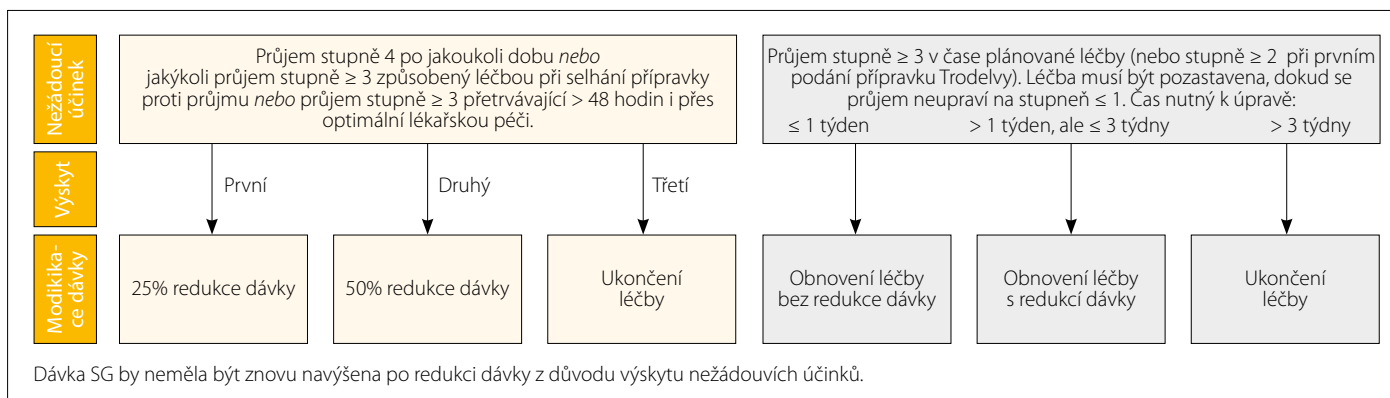
Průjem

Průjem byl jedním z nejčastějších nehematologických NÚ spojených s léčbou SG. Průjem jakéhokoli stupně závažnosti byl pozorován u 62,5 % pacientek, stupně závažnosti 3 u 10,3 % pacientek.

Obrázek 1 Management neutropenie při léčbě sacituzumabem govitekanem (SG) dle protokolu studie ASCENT. Upraveno podle [13].



Obrázek 2 Doporučený postup pro modifikaci dávky sacituzumabu govitekanu (SG) a doporučení pro zvládnání průjmu při léčbě SG. Upraveno podle [9, 10].



Tabulka 1 Doporučené postupy pro zvládnání průjmu při terapii sacituzumabem govitekanem [10, 12, 13].

Režim	Léčebný přístup	Dávka	Podávání
Podpůrná opatření	Náhrada tekutin a elektrolytů	Dle lokálních standardů	Dle lokálních standardů
	Edukace pacientů: měli by být vybaveni léky a jasnými instrukcemi k léčbě průjmu.		
Léčba	Loperamid	4 mg iniciálně, poté 2 mg s každou další epizodou až do maxima 16 mg denně. Ukončení léčby 12 hodin po odeznění průjmu a je obnovena normální strava.	Orální
	Oktreotid	100–150 μ g třikrát denně	Subkutánní
	Fluorochinolony (při průjmu přetrvávajícím > 24 hodin, absolutní počet neutrofilů < 500 nebo teplota společně s průjmem)	Např. ciprofloxacin 250–750 mg každých 12 hodin na 7 dní	Orální
Premedikace	Atropin. Pacientům, u nichž se objeví excesivní cholinergická reakce na SG (např. křeče v břiše, průjem, slinění atd.), může být podána příslušná premedikace (např. atropin) pro další cykly léčby.	Dle lokálních standardů	Intravenózní, subkutánní, intramuskulární

Průjem má být řešen za pomoci léků, podpůrné terapie a edukace pacienta.

Medián doby nástupu průjmu po zahájení prvního léčebného cyklu byl 13 dnů. Medián doby trvání průjmu byl 8 dnů [9].

Závěr

SG je efektivním preparátem ze skupiny ADC v léčbě pacientek s pokročilým karcinomem prsu. Díky této terapii bylo dosaženo signifikantního prodloužení jak přežití beze známek progresu onemocnění, tak i celkového přežití. Bezpečnostní profil SG je

dobře známý, předvídatelný, do jisté míry preventabilní a v případě vzniku nežádoucích účinků je k dispozici účinná podpůrná terapie. Nejčastějším NÚ je hematologická toxicita v podobě neutropenie, dále pak průjem, nevolnost a zvracení. Znalost bezpečnostního profilu SG a možnosti jeho managementu jsou klíčové k dosažení co nejlepších léčebných výsledků u našich pacientů.

Literatura také na www.actamedicinae.cz/literatura

Zkušenost s léčbou sacituzumabem govitekanem a doporučení pro profylaxi a management nežádoucích účinků

MUDr. Bibiana Vertáková-Krakovská, Ph.D. Lékárska fakulta, Univerzita Komenského a Onkologický ústav svätej Alžbety, Bratislava

Postupne, s narastajúcim počtom pacientov som mala tú možnosť, liek „lepšie spoznať“ a naučiť sa liečbu viesť tak, aby priniesla pacientom čo najväčšiu efektivitu, s minimálnou toxicitou.

Vo svojej praxi som po zhodnotení rizika toxicity a s ohľadom na skúsenosti s inými liekmi, pristúpila k aplikovaniu štandardnej premedikácie pred podaním lieku, na zníženie rizika s infúziou

spojených reakcií a na prevenciu nevoľnosti a vracania. Večer pred dňom podania podávame paracetamol, dexametazon, inhibitory protonovej pumpy (PPI) a antihistaminikum perorálne. Ráno v deň podania opäť paracetamol a antihistaminikum minimálne 2 hod pred aplikáciou SG. Cca 1 hodinu pred infúziou so SG podávame antiemetikum ako fixnú kombináciu palonosetron + netupitant,

s ktorou máme veľmi dobré skusenosti. Následne podvečer v deň podania lieku opäť antihistaminikum per os.

Pacienti majú pro domo k dispozícii prokinetikum, antihistaminikum, setron a lieky proti hnačke, sú dôkladne poučené o ich podaní v prípade potreby. Pomerne často sa stretávame s neutropéniou po podaní SG. V závislosti od dreňovej rezervy pacientky pristupujeme často v závislosti od klinickej situácie k profylaktickému podaniu rastových faktorov granulocytov. Osvedčilo sa nám podanie nepegylovaných foriem filgrastimu subkutánne – podanie dvoch injekcií po sebe po dni 1 (podanie deň 3 a 4) a podanie dvoch injekcií po sebe po dni 8 (deň 10 a 11). Popísaným

postupom je možné predchádzať neutropéniám a minimalizovať riziko febrilnej neutropénie. V prípade opakovaných prejavov toxicity je nutné redukovať dávku lieku, aby nedošlo k ohrozeniu pacienta závažnými nežiaducimi účinkami.

Uvedené poznatky a skusenosti vyplývajúce z klinickej praxe sú mienené ako návrh na menežment pacienta počas liečby SG. Predávanie skusenosti a informácií je vzhľadom na príchod éry ADC kľúčové. Dôležité je poznať, pochopiť, predvídať, očakávať a riešiť s liečbou spojenú toxicitu. Dôkladné sledovanie a včasné rozpoznanie súvisiacich symptómov a znakov môže pomôcť pri ich správnej diagnostike a liečbe pacienta.

Zkušenost s léčbou sacituzumabem govitekanem a doporučení pro profylaxi a management nežádoucích účinků

MUDr. Miloš Holánek, Ph.D. Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Léčba pacientek s pokročilým TNBC pomocí SG je na našem pracovišti standardním postupem a je nabízena všem pacientkám, které nemají medicínskou kontraindikaci k léčbě. V případě pacientek s HR+/HER2– karcinomem prsu je léčba možná pouze v rámci klinických studií nebo po schválení revizním lékařem příslušné zdravotní pojišťovny. Naprostá většina praktických zkušeností s účinností a bezpečnostním profilem SG tak vychází z léčby pacientek s pokročilým TNBC.

Terapii SG volíme u většiny pacientek ihned, jakmile jsou splněny úhradové podmínky. Vzhledem k již zmíněné vysoké agresivitě onemocnění a omezeným léčebným možnostem není optimálním postupem lék „schovávat“ až do dalších linií po selhání většiny konvenčních cytostatik, která byla v klinickém hodnocení ASCENT inferiorní (eribulin, kapecitabin, vinorelbin, gemcitabin) oproti rameni se SG. Pacientky s TNBC by měly být léčeny tou nejefektivnější léčbou, která je v dané situaci k dispozici.

U většiny pacientek je při zahájení terapie SG volena standardní dávka 10 mg/kg, iniciální redukce dávky není standardem. Při prvním výskytu závažné neutropenie (stupeň 3–4) volíme podávání G-CSF a k redukcii pristupujeme v případě opakovaného výskytu neutropenie stupně 3–4 anebo u nehematologické toxicity redukce dávky při prvním výskytu stupně 3–4. V rámci pre- a postmedikace jsou standardně podávány setrony, kortikoidy a IPP, dle SPC SG je doporučeno podávat ještě antihistaminikum. U pacientek, u nichž není dostatečná antiemetická terapie setronem, volíme

fixní kombinaci setronu a NK1 inhibitoru. Pacienti jsou poučeni o NÚ, které jsou spojeny s terapií SG, hlavně ve smyslu rizika vzniku febrilní neutropenie a průjmu.

Preventivní podávání G-CSF standardně nevolíme, provádíme kontrolní krevní obraz ve dnech 1 a 8 a v některých případech, zpravidla u prvního cyklu léčby, i v den 15, a to vzhledem ke známému mediánu času do výskytu neutropenie (16 dní). Dynamika nástupu a závažnost neutropenie potom může určovat konkrétní postup pro další profylaxi růstovými faktory. Pokud je patrný pokles v bílé řadě, volíme časně podání G-CSF jakožto prevenci vzniku febrilní neutropenie. Obdobně jako kolegové ze Slovenska pristupuji v případě poklesu v bílé řadě k profylaktickému podání G-CSF. Ve většině případů volím nepegylovaný filgrastim 48 MIU s podáním dvou injekcí 3. a 4. den po aplikaci SG.

Průjem je většinou dobře zvládnutelný podpůrnou terapií, pokud se vyskytne stupeň 3 a i přes podávání podpůrné medikace nedochází k ústupu obtíží a je nutný odklad další aplikace SG, volíme redukcii dávky o 25 %.

NÚ spojené s léčbou se mohou vyskytnout kdykoli v průběhu terapie, je dobré na ně myslet a počítat s nimi. Závažným NÚ lze jednoznačně předcházet dobrou a opakovanou edukací pacientů. Na základě mojí zkušenosti jsou NÚ spojené s terapií SG předvídatelné, do jisté míry preventabilní a většinou dobře zvládnutelné podpůrnou medikací.

Kontakt: MUDr. Bibiana Vertáková-Krakovská, PhD. | Onkologický ústav svätej Alžbety | Heydukova 10, 812 50 Bratislava | e-mail: bibiana.vertakova@ousa.sk
MUDr. Miloš Holánek, Ph.D. | KKOP MOÚ | Žlutý kopec 7, 656 53 Brno | holanek@mou.cz

Literatura

- 1 Ym, Z., et al.: Treatment-related adverse events of antibody–drug conjugates in clinical trials: A systematic review and meta-analysis. *Cancer*, 2023, 129, s. 283–295.
- 2 Thomas, A., et al.: Antibody–drug conjugates for cancer therapy. *Lancet Oncol*, 2016, 17, s. e254–e262.
- 3 Chau, C. H., et al.: Antibody–drug conjugates for cancer. *Lancet*, 2019, 394, s. 793–804.
- 4 Hafeez, U., et al.: Antibody–drug conjugates for cancer therapy. *Molecules*, 2020, 25, s. 4764.
- 5 Tarantino, P., et al.: Antibody–drug conjugates: smart chemotherapy delivery across tumor histologies. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72, s. 165–182.
- 6 Sigorski, D., et al.: Antibody–drug conjugates in uro-oncology. *Target Oncol*, 2022, 17, s. 203–221.
- 7 Drago, J. Z., et al.: Unlocking the potential of antibody–drug conjugates for cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18, s. 327–344.
- 8 Beck, A., et al.: Strategies and challenges for the next generation of antibody–drug conjugates. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16, s. 315–337.
- 9 SPC Trodelvy. Dostupné z https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_en.pdf, vyhledáno 6. 5. 2024.
- 10 Bardia, A., et al.: Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*, 2021, 384, s. 1529–1541.
- 11 Rugo, H. S., et al.: Sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2022, 40, s. 3365–3376.
- 12 Benson, B., et al.: Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol*, 2024, 22, s. 2918–2926.
- 13 ASCENT Study Protocol, 26. 8. 2019. Dostupné z: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02574455>, vyhledáno 6. 5. 2024.

Přípravek TRODELVY je první
a jediný registrovaný ADC cílený na TROP-2

TRODELVY[®] ▼
sacituzumab govitekan
200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Pro léčbu 2. a vyšší liniemetastatického
triple-negativního karcinomu prsu¹

Přežití prodlouženo

Přípravek TRODELVY signifikantně prodloužil přežití pacientů s mTNBC
lčených ve 2. nebo vyšší linii v klinickém hodnocení fáze III ASCENT*¹



Signifikantně
delší medián PFS
4,8 vs. 1,7
měsíce

4,8 měsíce v rameni
s přípravkem TRODELVY
(95% CI, 4,1–5,8) vs. 1,7 měsíce
v rameni s chemoterapií
v monoterapii* (95% CI, 1,5–2,5);
HR: 0,43 (95% CI, 0,35–0,54); p<0,001[†]

Signifikantně
delší medián OS
11,8 vs. 6,9
měsíce

11,8 měsíce v rameni
s přípravkem TRODELVY
(95% CI, 10,5–13,8) vs. 6,9 měsíce
v rameni s chemoterapií
v monoterapii* (95% CI, 5,9–7,7);
HR: 0,51 (95% CI, 0,41–0,62); p<0,001[†]

*ASCENT bylo mezinárodní, multicentrické, otevřené, randomizované klinické hodnocení fáze III u pacientů s neresekovatelným, lokálně pokročilým nebo metastazujícím TNBC (n=529). Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1, a to buď do ramene s přípravkem TRODELVY v dávce 10mg/kg IV v den 1 a den 8 21denního cyklu, nebo do ramene s chemoterapií v monoterapii dle volby lékaře (eribulin, vinorelbin, gemcitabin nebo kapecitabin). Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo PFS u pacientů bez mozkových metastáz při vstupu do klinického hodnocení (88 % z celkové populace) hodnocené BICR dle kritérií RECIST v1.1.¹

[†]Signifikantní zlepšení PFS a OS v populaci pro primární analýzu bylo kontistentní s výsledky v ITT populaci (medián PFS: 5,6 měsíce vs. 1,7 měsíce; HR=0,41, p<0,0001; medián OS: 12,1 měsíce vs. 6,7 měsíce; HR=0,48; p<0,0001). Populace pro primární analýzu zahrnovala pacienty bez mozkových metastáz při vstupu do klinického hodnocení (n=468). ITT populace zahrnovala pacienty s nebo bez mozkových metastáz při vstupu do klinického hodnocení (n=529).¹

ADC, konjugát protilátka-člivo; BICR, zaslepená, nezávislá, centralizovaná kontrolní skupina radiologů; CI, interval spolehlivosti; HR, poměr rizik; ITT, se záměrem léčit; IV, intravenózní; mTNBC, metastatický triple-negativní karcinom prsu; OS, celkové přežití; PFS, přežití bez progresse; RECIST, kritéria hodnocení onkologické odpovědi u solidních tumorů; TNBC, triple-negativní karcinom prsu; Trop-2, trofoblastický povrchový antigen 2.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8. plné verze SPC.

Trodelvy[®] ▼ ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název: Trodelvy 200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje sacituzumabum govitecanum 200 mg. **Indikace:** Přípravek Trodelvy je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím triple-negativním karcinomem prsu (mTNBC), kteří podstoupili dvě nebo více předchozích systémových terapií, z nichž alespoň jedna byla na pokročilé onemocnění. Přípravek Trodelvy je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím, na hormonální receptory (HR) pozitivním, na HER2-negativním karcinomem prsu, kteří podstoupili hormonální léčbu a alespoň dvě další systémové terapie pro pokročilé onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek Trodelvy musí být podáván pacientům pouze zdravotnickými pracovníky se zkušenostmi s použitím protinádorové léčby a v prostředí s dostupným kompletním vybavením pro resuscitaci. Doporučená dávka sacituzumabu govitekanu je 10 mg/kg tělesné hmotnosti podávaných ve formě intravenózní infuze jednou týdně 1. den a 8. den 21denního léčebného cyklu. V léčbě je nutné pokračovat až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Před každou dávkou sacituzumabu govitekanu se doporučuje léčba k prevenci reakcí na infuze a prevenci nauzey a zvracení vyvolaných chemoterapií. **Starší pacienti:** U pacientů ve věku ≥ 65 let není nutná úprava dávkování. **Porucha funkce jater:** Při podávání sacituzumabu govitekanu pacientům s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nebyla bezpečnost sacituzumabu govitekanu stanovena. Sacituzumab govitekan nebyl studován u pacientů s jakoukoliv z následujících hodnot: sérový bilirubin > 1,5 ULN nebo AST nebo ALT > 3 ULN u pacientů bez jaterních metastáz nebo AST nebo ALT > 5 ULN u pacientů s jaterními metastázami. U těchto pacientů je nutné se vyhnout používání sacituzumabu govitekanu. **Porucha funkce ledvin:** Při podávání sacituzumabu govitekanu pacientům s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava výchozí dávky. Sacituzumab govitekan nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním stadiem onemocnění ledvin. **Pediatriká populace:** Bezpečnost a účinnost sacituzumabu govitekanu u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyly stanoveny. Sacituzumab govitekan je určen pouze k intravenóznímu podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** **Neutropenie:** Sacituzumab govitekan může způsobit závažnou nebo život ohrožující neutropenii. Přípravek nemá být podáván v případě, že absolutní počet neutrofilů je nižší než 1500/mm³ v den 1 jakéhokoliv cyklu nebo v případě, že absolutní počet neutrofilů je nižší než 1000/mm³ v den 8 jakéhokoliv cyklu. Během léčby se doporučuje sledovat krevní obraz pacientů. Přípravek nemá být podáván v případě febrilní neutropenie. Může být nutná léčba faktorem stimulujícím kolonie granulocytů a úprava dávky. **Průjem:** Sacituzumab govitekan může způsobit závažný průjem a nemá být podáván v případě výskytu průjmu stupně 3–4 v době plánované léčby a léčba má pokračovat teprve po zlepšení na ≤ stupeň 1. **Hypersenzitivita:** Sacituzumab govitekan může způsobit závažnou a život ohrožující hypersenzitivitu, proto je podávání přípravku u pacientů s prokázanou hypersenzitivitou kontraindikováno. U pacientů, kterým je podáván sacituzumab govitekan se před infuzí doporučuje premedikace, včetně antipiretik, H1 a H2 blokátorů nebo kortikosteroidů. Pacienty je nutné pečlivě sledovat z hlediska reakce spojené s infuzí během a nejméně 30 minut po dokončení každé infuze. Pokud se u pacienta objeví reakce spojená s infuzí je nutné infuzi zpomalit nebo trvale ukončit. **Nauzea a zvracení:** Sacituzumab govitekan je emetogenní. Jako prevence nauzey a zvracení vyvolaných chemoterapií se doporučuje antiemetická preventivní léčba dvěma nebo třemi léčivými přípravky. Přípravek nemá být podáván v případě nauzey stupně 3 nebo zvracení stupně 3–4 v době plánované podávání léčby a léčba má pokračovat pouze s dalšími podpůrnými opatřeními po zlepšení na ≤ stupeň 1. Všichni pacienti mají rovněž dostat léčivé přípravky k domácímu použití, s jasnými pokyny pro prevenci a léčbu nauzey a zvracení. **Použití u pacientů se sníženou aktivitou UGT1A1:** U jednotlivců, kteří jsou homozygoty pro alelu UGT1A1*28, existuje zvýšené riziko neutropenie, febrilní neutropenie a anémie a hrozí u nich zvýšené riziko jiných nežádoucích účinků po zahájení léčby sacituzumabem govitekanem. Je nutné pozorně sledovat pacienty s prokázanou sníženou aktivitou UGT1A1 s ohledem na nežádoucí účinky. Pokud není stav UGT1A1 znám, není nutné provádět žádné testy, protože léčba nežádoucích účinků včetně doporučené úpravy dávky bude u všech pacientů stejná. **Embryofetální toxicita:** Těhotné ženy a ženy ve fertilním věku je nutné informovat o případném riziku pro plod, protože podání sacituzumabu govitekanu může způsobit teratogenitu a/nebo embryofetální letalitu. Před zahájením podávání je nutné u žen ve fertilním věku ověřit, zda nejsou těhotné. **Sodík:** Přípravek Trodelvy je podáván v roztoku obsahujícím sodík a je nutné vzít to v úvahu v souvislosti s celkovým příjmem sodíku pacientem ze všech zdrojů během dne. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 6 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Pacienti s partnerkami ve fertilním věku musí během léčby a ještě 3 měsíce po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Údaje o podávání sacituzumabu govitekanu těhotným ženám nejsou k dispozici. Nicméně na základě mechanismu účinku může sacituzumab govitekan působit při podání během těhotenství a/nebo embryofetální letalitu. Sacituzumab govitekan nemá být používán během těhotenství, pokud klinický stav nevyžaduje léčbu. Není známo, zda se sacituzumab govitekan nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojení/novorozence nelze vyloučit. Na základě zjištění u zvířat může sacituzumab govitekan poškozovat fertilitu u žen ve fertilním věku. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Trodelvy má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, např. závat, únava. **Hlavní nežádoucí účinky:** Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří: neutropenie, nauzea, průjem, únava, alopecie, anémie, zácpa, zvracení, snížená chuť k jídlu, dyspnoe a bolest břicha. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky jsou febrilní neutropenie, průjem, neutropenie a pneumonie. Podrobnosti o nežádoucích účincích viz plná verze SPC. **Předávkování:** V případě předávkování je nutné pacienty pečlivě sledovat s ohledem na známky či příznaky nežádoucích účinků, závažné neutropenie a zahájit vhodnou léčbu. **Uchovávaní:** Prášek pro koncentrát: v chladničce (2 °C – 8 °C). **Rekonstituovaný roztok:** nutné použít okamžitě k přípravě naředěného infuzního roztoku. Pokud není roztok použit okamžitě, lze infuzní vak obsahující naředěný roztok uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C) nejvýše po dobu 24 hodin, chráněný před světlem. **Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním:** Přípravek Trodelvy je cytotoxický léčivý přípravek. Je nutné postupovat v souladu se zvláštními požadavky pro zacházení s přípravkem a jeho likvidaci. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Gilead Sciences Ireland UC, Carrigrohilly, County Cork, T45 DP77, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/21/1592/001. **Datum revize textu:** 07/2023.

Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění s omezením.

S úhradou přípravku v konkrétní indikaci se seznamte na www.sukl.cz. Před předepsáním přípravku si přečtěte plnou verzi Souhrnu údajů o přípravku.

Literatura: 1. SPC TRODELVY 2. SÚKL. Návrh Seznamu cen a úhrad LP/PZLÚ k 20.6.2023.