



BEHANDLINGSVEILEDER FOR IBRANCE

IBRANCE er indisert for behandling av HR+/HER2-
lokalavansert eller metastatisk brystkreft:

- i kombinasjon med en **aromatasehemmer**
- i kombinasjon med **fulvestrant** hos kvinner som tidligere har fått endokrinbehandling

Hos pre- eller peri-menopausale kvinner skal endokrinbehandlingene kombineres med en LHRH-agonist

HR+/HER2- = hormonreseptor positiv human epidermal vekstfaktorreseptor 2 negativ,
LHRH = luteiniserende hormonfrigivende hormon

INNHold

INTRODUKSJON S 3

- Kort om IBRANCE 3

DOSERING OG ADMINISTRASJON S 4

- Dosering 4
- Legemiddelinteraksjoner 5
- Kontraindikasjoner 5
- Forsiktighetsregler 5

HÅNDTERING AV BIVIRKNINGER S 6

- De vanligste bivirkningene 6
- Tester som skal tas før oppstart av behandling 6
- Hematologiske bivirkninger 7
- Retningslinjer for dosejustering og håndtering av hematologiske bivirkninger 8-10
- Nøytropeni 11-12
- Ikke-hematologiske bivirkninger 13

IBRANCE BAKGRUNN S 14

- Virkningsmekanisme 14
- Klinisk studieprogram 15
- Klinisk effekt 16-17
- Bivirkningsprofil 18

FELLESKATALOGTEKST S 19

REFERANSER S 20

INTRODUKSJON

Målet med denne behandlingsveilederen er å:

- gi en veiledning til **dosering og håndtering av potensielle bivirkninger med IBRANCE**
- gi en **oversikt over effekt- og sikkerhetsprofil** for IBRANCE basert på det kliniske studieprogrammet PALOMA

KORT OM IBRANCE

1

IBRANCE er en **CDK4/6-hemmer**¹ som virker synergistisk med endokrinbehandling⁵⁻⁷

2

IBRANCE + **aromatasehemmer** har vist mPFS > 2 år som **førstelinjebehandling**.^{*2} I tillegg har IBRANCE i **kombinasjon med fulvestrant** vist signifikant bedre mPFS enn fulvestrant monoterapi^{*1,3}

3

IBRANCE er **godt tolerert** og har en **håndterbar bivirkningsprofil**⁸. Det er utført en analyse av sikkerhetsdata fra PALOMA studiene, for å forstå hva som skjer skjær med sikkerhetsprofilen til IBRANCE over tid. Der så man ingen signaler om kumulative eller nye bivirkninger sent i behandlingsforløpet¹⁵

*Basert på resultater fra en fase III klinisk studie.

- Ibrance + letrozol vs placebo + letrozol 24. 8 mnd vs 14.5 mnd, HR (95% CI)=0.58 (0.46-0.72); p<0.001²
- **Etter median follow-up på 38 måneder, var median PFS 27.6 måneder for Ibrance-letrozol (n = 444) og 14.5 måneder for placebo-letrozol (n = 222) (HR 0.563; 1-sided P < 0.0001). Alle undergrupper hadde nytte av behandling med Ibrance¹⁶**
- Ibrance + fulvestrant vs placebo + fulvestrant 11.2 mnd vs 4.6 mnd, HR (95% CI)=0.497 (0.398-0.620); p<0.000001¹

IBRANCE er indisert til behandling av hormonreseptor (HR) positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2) negativ lokalt avansert eller metastatisk brystkreft:¹

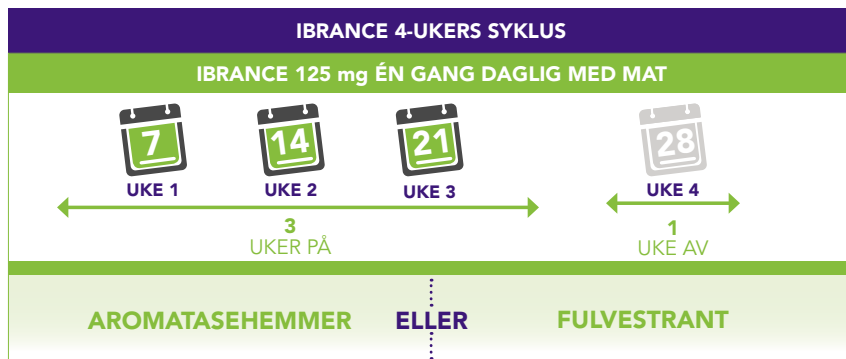
- i kombinasjon med en **aromatasehemmer**
- i kombinasjon med **fulvestrant** hos kvinner som tidligere har fått endokrinbehandling

Hos pre- eller perimenopausale kvinner skal endokrin behandling kombineres med en LHRH-agonist (luteiniserende hormonfrigivende hormon).




DOSERING OG ADMINISTRASJON

DOSERING

- Den anbefalte startdosen med IBRANCE er **125 mg én gang daglig 3 uker på behandling og 1 uke av behandling**



- IBRANCE kommer i **tre ulike** styrker 125 mg, 100 mg og 75 mg

Dosenivå	Dose
Anbefalt startdose	125 mg/dag 
Første dosereduksjon	100 mg/dag 
Andre dosereduksjon	75 mg/dag 

Hvis det er behov for ytterligere dosereduksjoner under 75 mg/dag, skal behandlingen seponeres.



IBRANCE skal tas sammen med mat



Pasientene bør oppfordres til å ta dosen på omtrent samme tidspunkt hver dag



Dersom pasienten kaster opp eller glemmer en dose, skal det ikke tas en ekstra dose den dagen - neste dose tas til vanlig tid



IBRANCE kapsler skal svelges hele (de skal ikke tygges, knuses eller åpnes før de svelges)

LEGEMIDDELINTERAKSJONER

CYP3A hemmere og induktorer

Palbociklib metaboliseres primært av CYP3A og sulfotransferase (SULT)-enzymet SULT2A1. Samtidig bruk av IBRANCE med sterke CYP3A-hemmere bør unngås, da dette kan føre til økt toksisitet. Samtidig bruk av IBRANCE med sterke CYP3A-induktorer skal unngås, da dette kan føre til risiko for manglende effekt.

KONTRAINDIKASJONER

Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i SPC. Bruk av urtepreparater som inneholder johannesurt.

FORSIKTIGHETSREGLER

Infeksjoner

IBRANCE har myelosuppressive egenskaper og dette kan gjøre pasientene predisponert for infeksjoner. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon, og egnet medisinsk behandling bør igangsettes. Informer pasientene om å rapportere inn eventuelle tilfeller av feber umiddelbart.

Nedsatt leverfunksjon

Det kreves ingen dosejustering av IBRANCE hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B). Til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) er anbefalt dose av IBRANCE 75 mg én gang daglig. Administrer IBRANCE med forsiktighet til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, og følg nøye med på toksisitet.

Nedsatt nyrefunksjon

Det kreves ingen dosejustering av IBRANCE hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance $[CrCl] \geq 15$ ml/min). Det foreligger ikke tilstrekkelige data for pasienter som trenger hemodialyse, for å kunne gi anbefaling om dosejusteringer i denne pasientpopulasjonen. Administrer IBRANCE med forsiktighet til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og følg nøye med på tegn på toksisitet.

HÅNDTERING AV BIVIRKNINGER

DE VANLIGSTE BIVIRKNINGENE¹

De **vanligste (≥ 20 %) bivirkningene** som ble rapportert i det kliniske studieprogrammet PALOMA er:

- Nøytropeni
- Infeksjoner
- Leukopeni
- Fatigue
- Kvalme
- Stomatitt
- Anemi
- Alopesi (hårtap)
- Diaré

De **vanligste bivirkningene (≥ 2 %) av grad ≥ 3** var nøytropeni, leukopeni, anemi, fatigue, infeksjoner og økt aspartataminotransferase (ASAT).

PERMANENT SEPONERING PÅ GRUNN AV BIVIRKNINGER FOREKOM HOS 4,1 % AV PASIENTENE SOM FIKK IBRANCE I RANDOMISERTE KLINISKE STUDIER¹

TESTER SOM SKAL TAS FØR OPPSTART AV BEHANDLING¹

Fullstendig hematologisk status bør kontrolleres **før oppstart** av IBRANCE og **ved oppstart av ny syklus**, samt ved dag 15 i de første 2 syklusene, og ellers ved klinisk indikasjon.

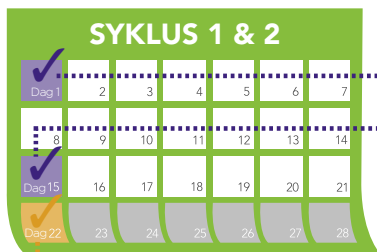
For pasienter som ikke får mer enn **grad 1 eller 2** nøytropeni i de **6 første syklusene**, skal det **hver 3. måned** tas fullstendig hematologisk status før oppstart av etterfølgende sykluser og ellers ved klinisk indikasjon.

Før behandling med IBRANCE anbefales et absolutt nøytrofiltall (ANC) på $\geq 1 \times 10^9/L$ og trombocytall på $\geq 50 \times 10^9/L$.

HEMATOLOGISKE BIVIRKNINGER

Ekstra oppfølging de første to sykluser er hensiktsmessig for å **finne riktig dose for den enkelte pasient før oppstart av syklus 3**^{1,8}

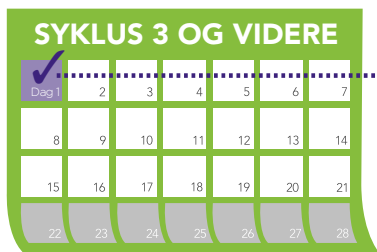
- Kontroller at pasientene har **baseline ANC $\geq 1,0 \times 10^9/L$** og trombocytall på $\geq 50 \times 10^9/L$ før oppstart av behandling med IBRANCE¹
- Kontroller hematologisk status som følger:¹



Kontroller **hematologisk status ved starten av hver syklus**, og ellers ved klinisk indikasjon¹

Kontroller **hematologisk status ved dag 15** — det kan være viktig for å oppdage grad 4 nøytropeni¹

Kontroller **hematologisk status ved dag 22** dersom grad 3 nøytropeni ble oppdaget ved dag 15 — Dette kan være viktig for å oppdage grad 4 nøytropeni, som krever reduksjon av dosen i neste syklus¹²



Kontroller **hematologisk status ved starten av hver syklus**, og ellers ved klinisk indikasjon¹

For pasienter som ikke får mer enn **grad 1 eller 2** nøytropeni i de **6 første syklusene** skal det **hver 3. måned** tas fullstendig hematologisk status før oppstart av etterfølgende sykluser, og ellers ved klinisk indikasjon.

Husk:

- Sørg for at alle som er involvert i behandling av pasienten får informasjon om å undersøke hematologisk status regelmessig.

RETNINGSLINJER FOR DOSEJUSTERING OG HÅNDTERING AV HEMATOLOGISKE BIVIRKNINGER

SYKLUS 1

DAG 1



Kontroller at ANC er $\geq 1,0 \times 10^9/L$, og at trombocytter er $\geq 50 \times 10^9/L$ før oppstart av behandling

START MED IBRANCE 125 mg

DAG 15



Grad ≤ 2

FORTSETT
med samme dose

Grad 3*

FORTSETT
med samme dose

KONTROLLER
hematologisk status (CBC)
dag 22

Grad 3 ANC[†] + feber $\geq 38,5^\circ C$
og/eller infeksjon eller grad 4*

VENT
inntil bedring til grad $\leq 2^{\ddagger}$

GJENOPPTA
med den neste, lavere dosen

DAG 22

DAG 22



7-DAGERS PAUSE

FORTSETT
til SYKLUS 2

7-DAGERS PAUSE

FORTSETT
til SYKLUS 2

Grad 3*

Grad 3 ANC[†] + feber $\geq 38,5^\circ C$
og/eller infeksjon eller grad 4*

VENT
inntil bedring til grad $\leq 2^{\ddagger}$

GJENOPPTA
med den neste, lavere dosen

Gradering i henhold til CTCAE 4.0. *Gjelder alle hematologiske bivirkninger unntatt lymfopeni (med mindre dette er assosiert med kliniske hendelser som f.eks. opportunistiske infeksjoner); [†]ANC: Grad 1: ANC < LLN = $1.5 \times 10^9/L$; grad 2: ANC $1.0 - < 1.5 \times 10^9/L$; grad 3: ANC $0.5 - < 1.0 \times 10^9/L$; grad 4: ANC < $0.5 \times 10^9/L$; [‡]Aktiv overvåking av hematologisk status (CBC).

ANC = absolutt nøytrofittall; CBC = hematologisk status; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (felles terminologikriterier for bivirkninger); LLN = nedre normalgrense.



RETNINGSLINJER FOR DOSEJUSTERING OG HÅNDTERING AV HEMATOLOGISKE BIVIRKNINGER

SYKLUS 2

DAG 1



Grad ≤ 2

Grad 3*

Grad 3 ANC⁺ + feber $\geq 38,5$ °C og/eller infeksjon eller grad 4*

START
med samme dose

VENT
og ta ny hematologisk status (CBC) i løpet av 1 uke

VENT
inntil bedring til grad ≤ 2 *

KONTROLLER
hematologisk status (CBC) dag 15

GJENOPPTA
ved bedring til grad ≤ 2
Vurder dosereduksjon i tilfeller med langvarig (> 1 uke) bedring fra nøyтроpeni grad 3

GJENOPPTA
med den neste, lavere dosen

KONTROLLER
hematologisk status (CBC) dag 15

DAG 15



Grad ≤ 2

Grad 3*

Grad 3 ANC⁺ + feber $\geq 38,5$ °C og/eller infeksjon eller grad 4*

FORTSETT
med samme dose

FORTSETT
med samme dose

VENT
inntil bedring til grad ≤ 2 *

KONTROLLER
hematologisk status (CBC) dag 22

GJENOPPTA
med den neste, lavere dosen

DAG 22

DAG 22



Grad ≤ 2

Grad 3*

Grad 3 ANC⁺ + feber $\geq 38,5$ °C og/eller infeksjon eller grad 4*

7-DAGERS PAUSE

7-DAGERS PAUSE

VENT
inntil bedring til grad ≤ 2 *

FORTSETT
til SYKLUS 3

FORTSETT
til SYKLUS 3

GJENOPPTA
med den neste, lavere dosen

Gradering i henhold til CTCAE 4.0. *Gjelder alle hematologiske bivirkninger unntatt lymfopeni (med mindre dette er assosiert med kliniske hendelser som f.eks. opportunistiske infeksjoner); ANC: Grad 1: ANC < LLN – $1,5 \times 10^9/L$; grad 2: ANC $1,0 - < 1,5 \times 10^9/L$; grad 3: ANC $0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$; grad 4: ANC < $0,5 \times 10^9/L$; *Aktiv overvåking av hematologisk status (CBC).

ANC = absolutt nøyтроfittall; CBC = hematologisk status; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (felles terminologikriterier for bivirkninger); LLN = nedre normalgrense.

RETNINGSLINJER FOR DOSEJUSTERING OG HÅNDTERING AV HEMATOLOGISKE BIVIRKNINGER

SYKLUS 3 OG VIDERE

DAG 1



Grad ≤ 2

START
med samme dose

Grad 3*

VENT
og ta ny hematologisk status (CBC)
i løpet av 1 uke

GJENOPPTA
ved bedring til grad ≤ 2
Vurder dosereduksjon i tilfeller
med langvarig (> 1 uke) bedring
fra nøytropeni grad 3 eller
tilbakevendende nøytropeni grad
3 i påfølgende sykluser

Grad 3 ANC[†] + feber $\geq 38,5$ °C
og/eller infeksjon eller grad 4[‡]

VENT
inntil bedring til grad ≤ 2 [§]

GJENOPPTA
med den neste, lavere dosen

Hematologisk status (CBC) skal gjentas på dag 1
av hver påfølgende syklus



For pasienter som ikke får mer enn grad 1 eller 2
nøytropeni i de 6 første syklusene skal det hver
3. måned tas fullstendig hematologisk status før
oppstart av etterfølgende sykluser, og ellers ved
klinisk indikasjon.



Husk:

- Dosereduksjoner skal kun gjøres ved oppstart av en syklus, ikke i løpet av en syklus

Gradering i henhold til CTCAE 4.0. *Gjelder alle hematologiske bivirkninger unntatt lymfopeni (med mindre dette er assosiert med kliniske hendelser som f.eks. opportunistiske infeksjoner); [†]ANC: Grad 1: ANC $< LLN - 1.5 \times 10^9/L$; grad 2: ANC $1.0 - < 1.5 \times 10^9/L$; grad 3: ANC $0.5 - < 1.0 \times 10^9/L$; grad 4: ANC $< 0.5 \times 10^9/L$; [‡]Aktiv overvåking av hematologisk status (CBC).

ANC = absolutt nøytrofittall; CBC = hematologisk status; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (felles terminologikriterier for bivirkninger); LLN = nedre normalgrense.



NØYTROPENI



NØYTROPENI

INSIDENS*

	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
NØYTROPENI	703 (80,6 %)	482 (55,3 %)	88 (10,1 %)

*Basert på samlede data fra 3 randomiserte studier n=872.

- **Nøytropeni var den vanligste adverse event** observert i både PALOMA-2 (80 %) og PALOMA-3 (81 %) ^{2,3}
- **Febril nøytropeni ble rapportert** hos 0,9 % av pasientene som fikk IBRANCE i kombinasjon med fulvestrant, og hos 2,1 % av pasientene som fikk IBRANCE i kombinasjon med letrozol¹

BIVIRKNINGSKLASSIFISERING⁹

NØYTROPENI	
	Absolutt nøytrofiltall
GRAD 1	< LLN-1,5 x 10 ⁹ /L
GRAD 2	< 1,5-1,0 x 10 ⁹ /L
GRAD 3	< 1,0-0,5 x 10 ⁹ /L
GRAD 4	< 0,5 x 10 ⁹ /L

IBRANCE-INDUSERT VS. KJEMOTERAPIINDUSERT NØYTROPENI

IBRANCE-indusert nøytropeni er **ulik fra nøytropeni sett ved kjemoterapi**

- Sjelden assosiert med feber ($\leq 1,6$ %) ^{2,3,8}
- Kan håndteres **ved dosereduksjon** eller utsettelse av oppstart av neste behandlingssyklus, **uten tydelig tap av effekt**, og uten behov for vekstfaktor-støtte^{1,8}
- IBRANCE gir kun midlertidig pause i celledelingen i motsetning til kjemoterapi som dreper benmargcellene pga irreversibel skade¹⁰
- IBRANCE 3:1 doseringsregime sørger for en **restitusjonsperiode på 1 uke der benmargcellene raskt kan sette igang cellesyklus igjen for å fortsette å dele seg, mens tumorcelledelingen fortsatt undertrykkes** av endokrinbehandling som fortsatt gis i den behandlingsfrie uken med IBRANCE^{1,10}

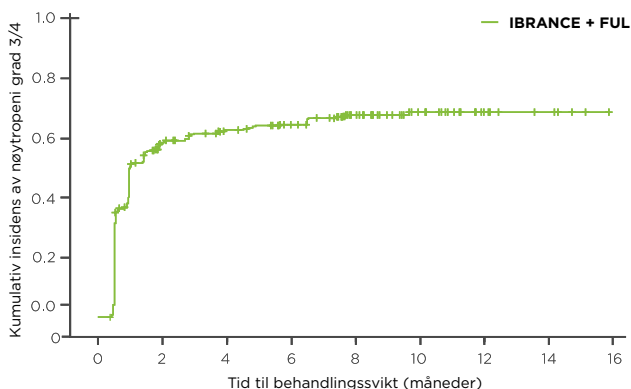
NØYTROPENI I PALOMA-3⁸

I PALOMA-3 forekom nøytropeni grad ≥ 3 **tidlig** og var **ikke-kumulativ** og **reversibel**

Median tid til nøytropeni grad $\geq 3^a$	Median tid fra første dose til laveste ANC ^b	Varighet av nøytropeni grad $\geq 3^b$
16 dager 12-293 dager	29 dager 13-334 dager	7 dager 1-98 dager

KUMULATIV INSIDENS AV NØYTROPENI⁸

- Den kumulative insidensen av nøytropeni grad 3 eller 4 **økte tidlig**, hovedsakelig i løpet av den første måneden og **nådde deretter et platå**



FOREKOMST AV NØYTROPENI⁸

- For pasienter med grad ≤ 2 nøytropeni i:

de første 2 syklusene

17,4 %

opplevde nøytropeni grad 3 etter syklus 2

de første 4 syklusene

9,8 %

opplevde nøytropeni grad 3 etter syklus 4

de første 6 syklusene

6,3 %

opplevde nøytropeni grad 3 etter syklus 6

de første 4–6 syklusene

0 %

opplevde nøytropeni grad 4 i påfølgende syklus

IKKE-HEMATOLOGISKE BIVIRKNINGER

DOSEJUSTERINGER FOR IKKE-HEMATOLOGISKE BIVIRKNINGER¹

ALLE SYKLUSER

Grad 1

Grad 2

Ingen dosejustering er nødvendig

Grad ≥ 3 ikke-hematologisk toksisitet (hvis vedvarende til tross for medisinsk behandling)

Avvent behandling med IBRANCE til symptomene bedres til:

Grad ≤ 1 ;

Grad ≤ 2 (hvis det ikke vurderes som en sikkerhetsrisiko for pasienten)

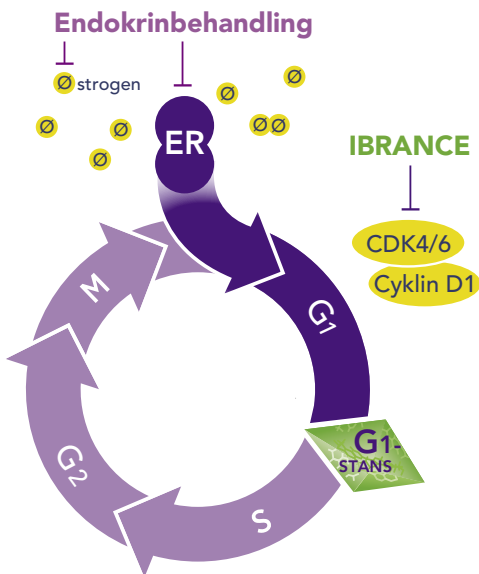
Fortsett deretter med den neste lavere dosen

IBRANCE BAKGRUNN

VIRKNINGSMEKANISME

IBRANCE ER EN CDK4/6-HEMMER SOM VIRKER SYNERGISTISK MED ENDOKRINBEHANDLING⁵⁻⁷

- Ved ER+ brystkreft vil østrogen føre til signal om at cellen skal dele seg^{11,12}
- Økt aktivitet av CDK4/6 i cellekjernen fører til nedsatt kontroll av cellesyklus og raskere celledeling.^{11,12}
- Hemming av CDK 4/6 bidrar til å gjenopprette kontrollen i cellen ved å hemme overgang fra G1- til S-fase, og dermed hindre celledeling^{11,12}
- IBRANCE i kombinasjon med endokrinbehandling fører til **økt og forlenget cellesyklusstans** sammenlignet med endokrinbehandling alene⁵⁻⁷



IBRANCE har synergistisk effekt med endokrinbehandling og vil i kombinasjon med endokrinbehandling føre til bedre kontroll av cellesyklus sammenlignet med endokrinbehandling alene.^{1,5,6}

KLINISK STUDIEPROGRAM

IBRANCE ER UNDERSØKT I 2 KLINISKE FASE III-STUDIER^{2,3}

PALOMA-2 ²		PALOMA-3 ³	
Randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert effektstudie		Randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie	
↓ randomisering		↓ randomisering	
IBRANCE 125 mg P.O. én gang daglig i 3 uker, 1 uke av over 28-dagers sykluser + Letrozol 2,5 mg P.O. én gang daglig, kontinuerlig (n=444)	Letrozol 2,5 mg P.O. én gang daglig, kontinuerlig + Placebo 3 uker på/1 uke av (n=222)	IBRANCE 125 mg P.O. én gang daglig i 3 uker, 1 uke av over 28-dagers sykluser + Fulvestrant 500 mg I.M. dag 1, 14, 29 og deretter hver 28. dag (n=347)	Fulvestrant 500 mg I.M. dag 1, 14, 29 og deretter hver 28. dag + Placebo 3 uker på / 1 uke av (n=174)
Inklusjonskriterier: post-menopausal, ER+/HER2-mBC, ingen tidligere behandling for fremskreden sykdom, ECOG-status 0-2, sykdom målbart iht. RECIST eller sykdom begrenset til skjelett; adekvat organ- og benmargsfunksjon Primært endepunkt: Utprøvervurdert PFS* Sekundære endepunkter inkluderte: Total overlevelse (OS), objektiv respons (OR), [†] Klinisk nytte (CBR). Responsvarighet (DR). Farmakokinetiske effekter. Sikkerhet. Livskvalitet. Biomarkører.		Inklusjonskriterier: HR+/HER- mBC, ≥ 18 år, pre-/peri- og post-menopausale, ECOG-status 0-1, sykdom målbart iht. RECIST (1.1), tilbakefall eller progresjon av sykdom etter tidligere ET; [‡] én tidligere linje med CT ved fremskreden sykdom var tillatt Primært endepunkt: Utprøvervurdert PFS* Sekundære endepunkter inkluderte: Total overlevelse (OS). Sannsynlighet for overlevelse i 1, 2 og 3 år. Objektiv respons (OR)#. Klinisk nytte (CB) Responsvarighet (DR). Pasientrapporterte utfall. Farmakokinetikk. Sikkerhet og tolerabilitet Tumormarkører	

PALOMA-2 OG 3 INKLUDERER mBC-PASIENTER, DERIBLANT FØRSTELINJE, PASIENTER MED VISCERALE METASTASER ELLER SYKDOM BEGRENSET TIL SKJELETT^{2,3}

		PALOMA-2 (Fase III) ² 100 % førstelinje IBRANCE + LET vs. PLA + LET (N=666)	PALOMA-3 (Fase III) ³ 21 % førstelinje IBRANCE + FUL vs. PLA + FUL (N=521)
Menopausal status	Pre-/peri-menopausal [§]		✓
	Post-menopausal	✓	✓
Endokrinsensitivitet	AI-sensitiv	✓	
	Endokrinresistent		✓
Sykdomssted	Sykdom begrenset til skjelettet	✓	✓
	Visceral sykdom	✓	✓
	Lunge		✓
	Lever		✓
	Peritoneal		✓
	Hjerne- og/eller pleurainvolvering		✓

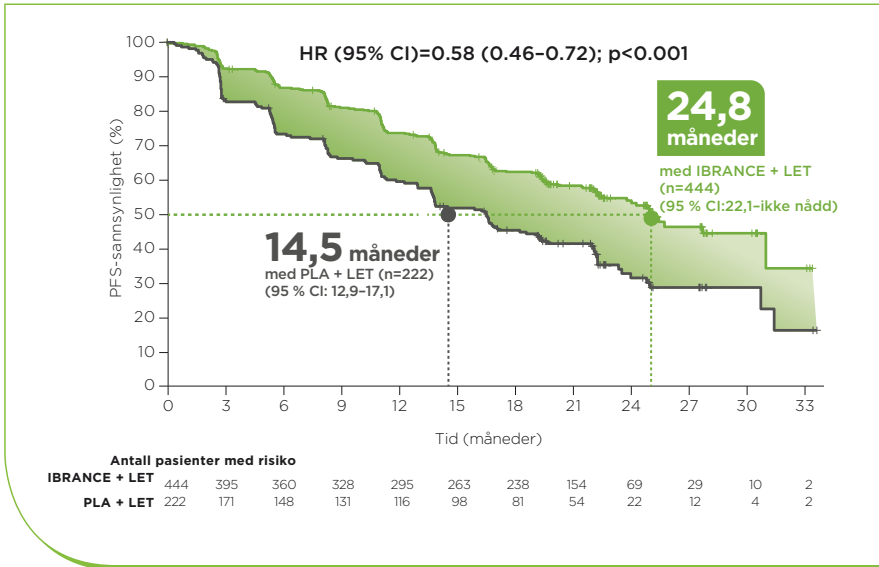
[†]Evaluert iht. RECIST (1.1).^{2,3} [‡]Definert som komplett respons (CR) + partiell respons (PR).² [§]Definert som progresjon i løpet av eller innen 1 måned etter avsluttet tidligere ET i forbindelse med metastatisk sykdom eller progresjon i løpet av eller innen 12 måneder etter seponering av adjuvant ET. 21 % av pasientene hadde ikke fått tidligere behandling for den metastatiske sykdommen (førstelinje).³ [¶]Definert som komplett respons eller partiell respons.³ ^{§§}Pre-/peri-menopausale kvinner i PALOMA-3 fikk LHRH-agonisten goserelin i minst 4 uker før og i løpet studien.³

AI = aromatosehemmer; **CT** = kjemoterapi; **ECOG** = Eastern Cooperative Oncology Group; **ER** = endokrin-resistent; **ER+** = østrogenreseptor-positiv; **HER2-** = human epidermal vekstfaktor-reseptor-2-negativ; **HR+** = hormonreseptor-positiv; **IM** = intramuskulær; **LHRH** = luteiniserende hormon-frisetende hormon; **mBC** = metastatisk brystkreft; **mPFS** = median progresjonsfri overlevelse; **P.O.** = oralt; **RECIST** = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.

KLINISK EFFEKT

PALOMA-2

>2 ÅRS mPFS MED FØRSTELINJE IBRANCE + AROMATASEHEMMER¹²



Utarbeidet av Pfizer etter Finn RS, et al. N Engl J Med 2016; 375:1925-1936.

- Etter median follow-up på 38 måneder, var median PFS 27.6 måneder for Ibrance-letrozol (n = 444) og 14.5 måneder for placebo-letrozole (n = 222) (HR 0.563; 1-sided P < 0.0001). Alle undergrupper hadde nytte av behandling med Ibrance¹⁶

IBRANCE + AROMATASEHEMMER - TUMORRESPONS I FØRSTELINJE¹

- **ORR:**¹ **60.7 %** (95% CI 55.2 - 65.9) med IBRANCE + letrozol vs. **49.1 %** (95% CI 41,4, 56,9) med placebo + letrozol
- **CBR:**¹ **85.8 %** (95% CI 82.2 - 88.9) med IBRANCE + letrozol vs. **71.2 %** (95% CI 64.7 - 77.0) med placebo + letrozol

IBRANCE + AROMATASEHEMMER OG LIVSKVALITET¹⁴

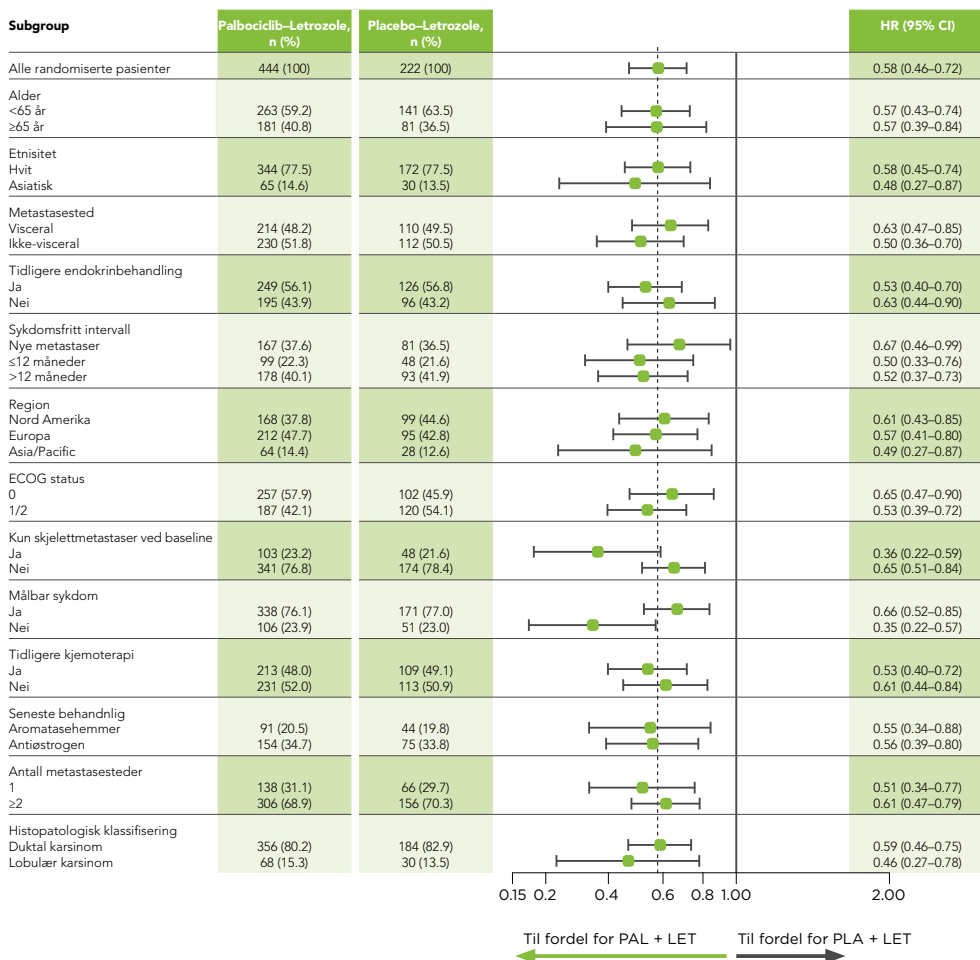
- Ingen signifikante forskjeller i endringer fra baseline mellom IBRANCE + letrozol vs letrozol + placebo i FACT-Breast Total, FACT-General Total, eller EQ-5D skår
- Signifikant bedring i smerteskår for pasienter som fikk IBRANCE + letrozol vs letrozol + placebo (-0.256 vs -0.098; P=0.0183)
- Ingen signifikant forskjell i FACT-Breast og EQ-5D skår for pasienter som fikk nøytropeni vs pasienter som ikke fikk nøytropeni

¹Evaluert iht. RECIST versjon 1.1.1.² Defineret som bekreftet komplett respons + partiell respons. ¹⁴Defineret som bekreftet komplett respons + partiell respons + stabil sykdom ≥ 24 uker.

CBR = klinisk nytte-respons; **CI** = konfidensintervall; **HR** = risikoforhold; **LET** = letrozol; **mPFS** = median progresjonsfri overlevelse; **ORR** = objektiv responsrate; **PLA** = placebo; **RECIST** = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

PFS SUBGRUPPEANALYSE I FØRSTELINJE²

PFS VAR BEDRE MED IBRANCE + AROMATASEHEMMER SAMMENLIGNET MED AROMATASEHEMMER MONOTERAPI FOR ALLE SUBGRUPPER²



BIVIRKNINGSPROFIL

BIVIRKNINGER RAPPORTERT MED IBRANCE¹

Organklasser	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Organklasser			
<i>Hyppighet</i>			
Foretrukket term			
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
<i>Svært vanlige (≥ 1/10)</i>			
Infeksjoner	477 (54,7)	39 (4,5)	6 (0,7)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
<i>Svært vanlige (≥ 1/10)</i>			
Nøytropeni	703 (80,6)	482 (55,3)	88 (10,1)
Leukopeni	394 (45,2)	228 (26,1)	5 (0,6)
Anemi	241 (27,6)	38 (4,4)	2 (0,2)
Trombocytopeni	166 (19,0)	14 (1,6)	3 (0,3)
<i>Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)</i>			
Febril nøytropeni	14 (1,6)	10 (1,1)	1 (0,1)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
<i>Svært vanlige (≥ 1/10)</i>			
Nedsatt matlyst	138 (15,8)	7 (0,8)	0 (0,0)
Neurologiske sykdommer			
<i>Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)</i>			
Dysgeusi	74 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Øyesykdommer			
<i>Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)</i>			
Uklart syn	38 (4,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Økt tåreflod	50 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tørt øye	31 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
<i>Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)</i>			
Epistakse	73 (8,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinale sykdommer			
<i>Svært vanlige (≥ 1/10)</i>			
Stomatitt	252 (28,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
Kvalme	298 (34,2)	3 (0,3)	0 (0,0)
Diaré	214 (24,5)	9 (1,0)	0 (0,0)
Oppkast	149 (17,1)	4 (0,5)	0 (0,0)
Hud- og underhudssykdommer			
<i>Svært vanlige (≥ 1/10)</i>			
Utslett	144 (16,5)	6 (0,7)	0 (0,0)
Alopesi	226 (25,9)	Ikke relevant	Ikke relevant
<i>Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)</i>			
Tørr hud	82 (9,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:			
<i>Svært vanlige (≥ 1/10)</i>			
Fatigue	342 (39,2)	20 (2,3)	2 (0,2)
Asteni	112 (12,8)	12 (1,4)	0 (0,0)
Feber	108 (12,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Undersøkelser			
<i>Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)</i>			
Økt ALAT	70 (8,0)	15 (1,7)	1 (0,1)
Økt ASAT	75 (8,6)	22 (2,5)	0 (0,0)

¹Basert på samlede data fra 872 pasienter som fikk IBRANCE i kombinasjon med ET (n=527 i kombinasjon med letrozol og n=345 i kombinasjon med fulvestrant) i 3 randomiserte kliniske studier ved HR+/HER2- fremskreden eller mBC.

AE = uønskede hendelser; ALAT = alaninaminotransferase; ASAT = aspartataminotransferase; ET = endokrinbehandling; HR+/HER2 = hormonreseptor-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor-2-negativ; mBC = metastatisk brystkreft; NA = ikke relevant.

FELLESKATALOGTEKST

C IBRANCE «Pfizer»

Antineoplastisk middel, proteinkinasehemmer.

ATC-nr. L01X E33

KAPSLER, harde 75 mg, 100 mg og 125 mg: Hver kapsel inneholder: Palbociclib 75 mg, resp. 100 mg og 125 mg, laktose. Fargestoff: Gult og rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).

Indikasjoner: Behandling av hormonreseptorpositiv, HER2-negativ lokalt-avansert eller metastatisk brystkreft i kombinasjon med en aromatasehemmer, eller i kombinasjon med fulvestrant hos kvinner som tidligere har fått endokrinbehandling. Hos pre- eller perimenopausale kvinner skal endokrinbehandling kombineres med en LHRH-agonist.

Dosering: Behandling bør startes opp og overvåkes av lege med erfaring i bruk av kreftlegemidler. **Voksne inkl. eldre:** Anbefalt dose er 125 mg 1 gang daglig i 21 påfølgende dager etterfulgt av 7 dager uten behandling, som utgjør en komplett syklus på 28 dager (doseringsskjema 3/1). Behandlingen bør fortsette så lenge pasienten har klinisk nytte eller til uakseptabel toksisitet oppstår. **Dosejusteringer:** Ved bivirkninger kan dosen reduseres til 100 mg og deretter ev. til 75 mg. Ved behov for ytterligere dosejustering skal behandlingen seponeres. Dersom samtidig bruk av sterk CYP3A4-hemmer er nødvendig, skal palbociclibdosen reduseres til 75 mg. Ved hematologisk toksisitet: Fullstendig hematologisk status bør kontrolleres før behandlingsoppstart og ved starten av hver syklus, samt ved dag 15 i de første 2 syklusene, og ellers ved klinisk indikasjon. For pasienter som ikke får grad >1 eller 2 nøytropeni i de første 6 syklusene skal det tas fullstendig hematologisk status hver 3. måned før oppstart av etterfølgende syklus, og ellers ved klinisk indikasjon. Før behandling anbefales absolutt nøytrofitall (ANC) $\geq 1000/mm^3$ og trombocytall $\geq 50 000/mm^3$.

Grad (CTCAE) ¹	Dosejustering
Grad 1 eller 2	Ingen dosejustering. Dag 1 av syklusen: Vent med behandling inntil bedring til grad ≤ 2 , og gjenta kontroll av fullstendig hematologisk status innen 1 uke. Når grad ≤ 2 er oppnådd, kan neste syklus påbegynnes med samme dose. Dag 15 av første 2 syklus: Hvis grad 3 på dag 15, fortsatt med gjeldende dose for å fullføre syklusen. Gjenta fullstendig hematologisk status på dag 22. Hvis grad 4 på dag 22, se retringslinjer for dosejustering. Vurder dosejustering i tilfeller med langvarig (>1 uke) bedring fra nøytropeni grad 3, eller tilbakevendende nøytropeni grad 3 på dag 1 av påfølgende syklus.
Grad 3 ANC + feber $\geq 38,5^\circ C$ og/eller infeksjon til grad ≥ 2 .	Når som helst: Avbryt behandlingen inntil bedring til grad ≤ 2 . Fortsatt deretter med den neste lavere dosen.
Grad 4	Når som helst: Avbryt behandlingen inntil bedring til grad ≤ 2 . Fortsatt deretter med den neste lavere dosen.

¹Gradering i samsvar med Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 4.0.

Ved ikke-hematologisk toksisitet: Grad 1-2: Ingen dosejustering. Grad ≥ 3 som vedvarer til tross for medisinsk behandling: Avbryt behandlingen inntil bedring til grad ≤ 1 eller ≤ 2 (hvis det ikke vurderes som en sikkerhetsrisiko for pasienten). Fortsett deretter med den neste lavere dosen. **Glemte dose/oppkast:** Ved glemt dose eller oppkast skal ikke ekstra dose tas. Neste dose tas til vanlig tid. **Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon:** Ingen dosejustering ved lett/moderat nedsatt leverfunksjon. Ved alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) er anbefalt dose 75 mg 1 gang daglig med doseringsskjema 3/1. Se også Forsiktighetsregler. **Nedsatt nyrefunksjon:** Ingen dosejustering ved lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($Cl_{CR} \geq 15$ ml/minutt). Utilstrekkelige data for å gi anbefaling om dosejustering ved hemodialyse. Se også Forsiktighetsregler. **Barn og ungdom <18 år:** Ingen data. **Administrering:** Tas til omtrent samme tid hver dag. Tas med mat, helst et måltid, for å sikre jevn eksponering. Samtidig inntak av grapefrukt/grapefruktjuice skal unngås. Skal svelges hele.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene. Samtidig bruk av urtepreparater som inneholder johannesurt (prickperikum).

Forsiktighetsregler:

Moderat eller alvorlig nedsatt lever- og nyrefunksjon: Administrer med forsiktighet. Følg nøye med på toksisitetstegn. **Kritisk visceral sykdom:** Sikkerhet og effekt ved kritisk visceral sykdom er ikke undersøkt. **Infeksjoner:** Kan predisponere for infeksjoner pga. myelosuppressive egenskaper. Lege bør kontaktes umiddelbart ved tegn. **Hjelpestoffer:** Inneholder laktose og bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. **Bilkjøring og bruk av maskiner:** Liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, men kan gi fatigue. Pasienten bør være forsiktig ved bilkjøring/bruk av maskiner.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se L01X E33. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere kan gi økt toksisitet og bør unngås. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer kan gi redusert eksponering for palbociclib og risiko for manglende effekt, og bør unngås. Palbociclib er en svak CYP3A4-hemmer, og dosejustering av sensitive CYP3A4-substrater med smalt terapeutisk vindu kan være nødvendig. Palbociclib kan hemme P-gp og BCRP, og P-gp- og BCRP-substrater kan få økt effekt og økt risiko for bivirkninger. Palbociclib kan hemme OCT1 og øke eksponeringen for OCT1-substrater.

Graviditet, amning og fertilitet: Ingen humane data. Anbefales ikke under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Kvinne i fertill alder eller deres mannlige partnere må bruke effektive prevensjonsmidler (f.eks. dobbel-barriereprevensjon) under og i minst 3 uker (kvinner) eller 14 uker (menn) etter avsluttet behandling. **Amning:** Overgang i morsmelk er ukjent. Skal ikke brukes under amning. **Fertilitet:** Mannlig fertilitet kan reduseres. Sædkonservering for oppstart av behandling bør vurderes.

Bivirkninger: Svært vanlige ($\geq 1/10$): Blod/lymfefunksjon: Nøytropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni. Gastrointestinale: Stomatitt, kvalme, diaré, oppkast. Hud: Utslett, alopeci. Infeksjoner: Infeksjoner. Stoffskifte/ernæring: Redusert matlyst. Øvrige: Fatigue, asteni, feber. Vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$): Blod/lymfefunksjon: Febril nøytropeni. Hud: Tørr hud. Luftveier: Epistakse. Nevrologiske: Dysgeusi. Undersøkelser: Økt ALAT, økt ASAT. Øye: Uklart syn, økt tåreflod, tørr øye.

Overdosering/Forgiftning: Symptomer: Både gastrointestinal og hematologisk toksisitet kan oppstå. **Behandling:** Støttende.

Egenskaper: Virkningsmekanisme: Sterkt selektiv, reversibel hemmer av de syklinavhengige kinasene (CDK) 4 og 6. Syklin D1 og CDK4/6 er nedstrøms for flere signalveier som fører til celleproliferasjon. Blokkerer progresjonen av cellen fra G1 inn i S-fase av cellyklusen. **Absorpsjon:** Biotilgjengelighet 46% ved dose 125 mg. T_{max} : 6-12 timer. **Proteinbinding:** Ca. 85%. Gjennomsnittlig ubundet fraksjon øker gradvis med forverring av leverfunksjonen. **Halveringstid:** Gjennomsnittlig $t_{1/2}$ 28,8 timer. Steady state innen 8 dager ved dosering 1 gang daglig. Akkumuleres ved gjentatt dosering 1 gang daglig. **Metabolisme:** Omfattende hepatisk metabolisme, primært via CYP3A og SULT2A1. **Utskillelse:** Primært som metabolitter i feces (74%), i mindre grad i urin (17%). En liten del av dosen gjenfinnes uendret i feces (2%) og urin (7%).

Sist endret: 22.01.2019
Basert på SPC godkjent av SLV: 29.11.2018

IBRANCE, KAPSLER, harde:

Styrke	Pakning Varenr.	Refusjon ¹ Byttegruppe	Pris (kr) ²	R.gr. ³
75 mg	21 stk. (bliстер) 399825	H-resept -	42499,70	C
100 mg	21 stk. (bliстер) 374450	H-resept -	42499,70	C
125 mg	21 stk. (bliстер) 177199	H-resept -	42499,70	C

¹Gjelder forhåndsgodkjent refusjon. For informasjon om individuell stønning, se HELFO.

²Pakninger som selges uten resept er angitt med stjerne * i kolonnen Pris. Det er fri prisfastsettelse for pakninger som selges uten resept, og maksimal utsalgspris kan derfor ikke angis.

³Reseptgruppe. Utleveringsgruppe.

Referanser:

1. IBRANCE Summary of Product Characteristics 29. november 2018
2. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1925-1936
3. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425-439
4. McCain J. First-in-Class CDK4/6 Inhibitor Palbociclib Could Usher in a New Wave of Combination Therapies for HR+, HER2- Breast Cancer. *PT.* 2015;40(8):511-520.
5. Rocca A, Farolfi A, Bravaccini S, et al. Palbociclib (PD 0332991) : targeting the cell cycle machinery in breast cancer *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(3):407-420
6. Cadoo KA, Gucalp A, Traina TA. Palbociclib: an evidence-based review of its potential in the treatment of breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy.* 2014;6:123-133.
7. Khoehler M, Donnelly ET, Kalanovic D, et al. *Ann Oncol.* 2016; Jul;27(7):1342-8
8. Verma S, Bartlett PH, Schnell P et al Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3) *Oncologist.* 2016 Oct;21(10):1165-1175.
9. National Cancer Institute. CTCAE v.4.0. Tilgjengelig på: <http://evs.nci.nih.gov>, hentet januar 2018.
10. Hu W, Sung T, Jessen BA et al. Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. *Clin Cancer Res.* 2016 Apr 15;22(8):2000-8.
11. Prall OW, Sarcevic B, Musgrove EA, et al. Estrogen-induced activation of Cdk4 and Cdk2 during G1-S phase progression is accompanied by increased cyclin D1 expression and decreased cyclin-dependent kinase inhibitor association with cyclin E-Cdk2. *J Biol Chem.* 1997;272:10882-10894.
12. Altucci L, Addeo R, Cicatiello L, et al. 17beta-Estradiol induces cyclin D1 gene transcription, p36D1-p34cdk4 complex activation and p105Rb phosphorylation during mitogenic stimulation of G(1)-arrested human breast cancer cells. *Oncogene.* 1996;12(11):2315-2324
13. Weinberg RA. pRb and control of the cell cycle clock. *The Biology of Cancer.* 2nd ed. New York, NY: Garland Science; 2014.
14. Rugo, H.S, Diéras, V, Gelmon, A, et al. Impact of Palbociclib Plus Letrozole on Patient Reported Health-Related Quality of Life: Results From the PALOMA-2 Trial *Ann Oncol.* 2018 Apr 1;29(4):888-894.
15. Dieras V, Rugo HS, Schnell P et al. Long-term Pooled Safety Analysis of Palbociclib in Combination With Endocrine Therapy for HR1/HER2- Advanced Breast Cancer *JNCI J Natl Cancer Inst* (2019) 111(4)
16. Rugo HS, Finn RS, Diéras V et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Beast Cancer Research and Treatment* 2019; doi.org/10.1007/s10549-018-05125-4