

PALBOCICLIB 75-100-125 MG 21 CPR

K mammario localmente avanzato o metastatico HR+ HER2- in associazione ad un inibitore dell'aromatasi

Studio **PALOMA-2**: fase III +letrozolo vs placebo+ letrozolo

Pazienti che non hanno ricevuto precedente terapia sistemica per la malattia avanzata

PFS mediana 24,8 mesi

Effetti collaterali di grado 3 e 4 correlati al trattamento nel 39,2% dei pazienti - mediana RDI 93%

Riduzione di dose nel 36% dei pazienti nell'aggiornamento del 2019 viene valutata la PFS che risulta simile tra coloro che hanno subito una riduzione del dosaggio e coloro che non l'hanno fatto.

Mediana durata del trattamento di 19,8 mesi ottenuta in aggiornamento del trial, pubblicato nel 2019)

22/12/17– Classe H
Ex-Factory: 3988.,22 €
Per giorno di terapia: 142,46 €
Per TTD 84621,24 €

Innovatività condizionata

40% dei pazienti ha subito un aggiustamento di dose
TTC (tempo alla chemioterapia): 40,2 mesi ^[1]

50,7 % dei pazienti ha subito una riduzione di dose e il 59,3 % dei ritardi della dose ^[10]

TTNT (time to next treatment): 22,5 mesi ^[2]

Registro AIFA

35 % dei pazienti ha subito un aggiustamento di dose
Aderenza (MPR): 0,88 - Persistenza: 19, 9 mesi ^[3]

Mediana di durata: 16,3 mesi ^[6]

TTD: 13,7 mesi - TTD nei pazienti con riduzione di dose: 17,7 mesi -
TTD nei pazienti senza riduzione di dose: 9,2 mesi - PDC:0,87 ^[14]

3

Numero medio di cicli: 5 ^[13]

9/11/16

33% dei pazienti ha subito un aggiustamento di dose; TTNT:16,9 mesi nei pazienti con riduzione di dose vs 11,4 mesi nei pazienti senza riduzione; OS: 29,7 mesi nei pazienti con riduzione di dose vs 21,9 mesi nei pazienti senza riduzione ^[9]

Tempo alla prima riduzione di dose: 3 mesi;
Tempo alla seconda riduzione di dose: 6 mesi;
TTD: 6,5 mesi ^[4]

K mammario localmente avanzato o metastatico HR+ HER2- con precedente terapia endocrina

Studio **PALOMA-3**: fase III + fulvestrant vs placebo + fulvestrant

PFS mediana di 9,5 mesi

Effetti collaterali di grado 3 e 4 correlati al trattamento nel 65% dei pazienti

Pazienti in progressione dopo terapia endocrina

Riduzione di dose nel 31,6% dei pazienti

mediana RDI 91,7%

OS mediana 34,9 mesi ottenuta nell'aggiornamento del trial, pubblicato nel 2018

Numero medio di cicli 12, ottenuta in aggiornamento del trial, pubblicato nel 2018)

22/12/17– Classe H
Ex-Factory: 3988,22 €
Per giorno di terapia: 142,46 €
Per TTD 47866,56 €

Innovatività non concessa

TTD: 6,3 mesi ^[11]

Tempo mediano alla riduzione di dose: 2,3 mesi ^[12]



Registro AIFA

30,6 % dei pazienti ha subito un aggiustamento di dose
Aderenza (MPR): 0,88 - Persistenza: 15,2 mesi ^[3]

Persistenza + AI: 44,16 mesi - Persistenza: 17,02 mesi
MPR: 93,9 - PDC:90 - RDI:85% ^[7]

TTD: 8,9 mesi - TTD nei pazienti con riduzione di dose: 16,6 mesi
TTD nei pazienti senza riduzione di dose: 7,4 mesi - PDC:0,9 ^[14]

TTD: 8,7 mesi ^[5]

Tempo al trattamento successive (rwTTNT): 11,74 mesi ^[8]

4

9/11/16

IND

TRIAL REGISTRATIVI

ESMO-MCBS

EMA

AIFA

REAL WORLD EVIDENCE

ONGOING TRIALS

2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

Referenze

TRIAL REGISTRATIVI

- Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1925-1936. doi: 10.1056/NEJMoa1607303. PMID: 27959613.
- Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martin M, Neven P, Shparyk Y, Mori A, Lu DR, Bhattacharyya H, Bartlett CHUANG, Iyer S, Johnston S, Ettl J, Harbeck N. 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. doi: 10.1093/annonc/mdy012. PMID: 29360932; PMCID: PMC5913649.
- Diéras V, Harbeck N, Joy AA, Gelmon K, Ettl J, Verma S, Lu DR, Gauthier E, Schnell P, Mori A, Rugo HS, Finn RS. Palbociclib with Letrozole in Postmenopausal Women with ER+/HER2- Advanced Breast Cancer: Hematologic Safety Analysis of the Randomized PALOMA-2 Trial. *Oncologist*. 2019 Dec;24(12):1514-1525. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0019. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31217344; PMCID: PMC6975938.
- Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, Harbeck N, Castrellon A, Iyer S, Lu DR, Mori A, Gauthier ER, Bartlett CH, Gelmon KA, Slamon DJ. 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. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Apr;174(3):719-729. doi: 10.1007/s10549-018-05125-4. Epub 2019 Jan 10. PMID: 30632023; PMCID: PMC6438948.
- Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Zhang K, Theall KP, Jiang Y, Bartlett CH, Koehler M, Slamon D. 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 Apr;17(4):425-439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0. Epub 2016 Mar 3. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2016 Apr;17 (4):e136. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17 (7):e270. PMID: 26947331.
- Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, André F, Puyana Theall K, Huang X, Giorgetti C, Huang Bartlett C, Cristofanilli M. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 15;379(20):1926-1936. doi: 10.1056/NEJMoa1810527. Epub 2018 Oct 20. PMID: 30345905.
- Verma S, Bartlett CH, Schnell P, DeMichele AM, Loi S, Ro J, Colleoni M, Iwata H, Harbeck N, Cristofanilli M, Zhang K, Thiele A, Turner NC, Rugo HS. 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. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0097. Epub 2016 Jul 1. PMID: 27368881; PMCID: PMC5061543.
- Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, Huang Bartlett C, Zhang K, Giorgetti C, Randolph S, Koehler M, Cristofanilli M; PALOMA3 Study Group. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):209-19. doi: 10.1056/NEJMoa1505270. Epub 2015 Jun 1. PMID: 26030518.

1- Brufsky A, Liu X, Li B, McRoy L, Chen C, Layman RM, Rugo HS. Real-world treatment patterns and effectiveness of palbociclib plus an aromatase inhibitor in patients with metastatic breast cancer aged 75 years or older. Front Oncol.2023 Sep 28;13:1237751. doi: 10.3389/fonc.2023.1237751. PMID: 37841423; PMCID:PMC10569486.

2-Effectiveness of palbociclib with aromatase inhibitors for the treatment of advanced breast cancer in an exposure retrospective cohort study: implications for clinical practice.

3: Engel-Nitz NM, Johnson MG, Johnson MP, Cha-Silva AS, Kurosky SK, Liu X. Palbociclib Adherence and Persistence in Patients with Hormone Receptor Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HR+/HER2-) Metastatic Breast Cancer. Patient Prefer Adherence. 2023 Apr 18;17:1049-1062. doi: 10.2147/PPA.S401480. PMID: 37096162; PMCID: MC10122484.

4 : Queiroz MM, Sacardo KP, Ribeiro MF, Gadotti LL, Saddi R, Oliveira LJC, Linck RDM, Cruz MRS, Barroso-Sousa R, Sahade M, Correa TS, Mano MS, Suzuki DA, Shimada AK, Katz A. Real-world treatment outcomes in HR+ HER2- metastatic breast cancer patients treated with CDK4/6 inhibitors: Results from a reference center in Brazil. Cancer Treat Res Commun. 2023;35:100683. doi:10.1016/j.ctarc.2023.100683. Epub 2023 Jan 19. PMID: 36716534

5 : Kawai M, Takada M, Nakayama T, Masuda N, Shiheido H, Cai Z, Huang YJ, Kawaguchi T, Tanizawa Y. Patient characteristics, treatment patterns, and outcomes of hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer patients prescribed cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: large-scale data analysis using a Japanese claims database. Breast Cancer Res Treat. 2023 Jan;197(2):435-447. doi: 10.1007/s10549-022-06816-9. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36414795; PMCID: PMC9823084.

6; : Patt D, Liu X, Li B, McRoy L, Layman RM, Brufsky A. Real-World Treatment Patterns and Outcomes of Palbociclib Plus an Aromatase Inhibitor for Metastatic Breast Cancer: Flatiron Database Analysis. Clin Breast Cancer. 2022 Aug;22(6):601-610. doi: 10.1016/j.clbc.2022.05.002. Epub 2022 May 5. PMID: 35643624.

7 Marineau A, St-Pierre C, Lessard-Hurtubise R, David MÈ, Adam JP, Chabot I. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor treatment use in women treated for advanced breast cancer: Integrating ASCO/NCODA patient-centered standards in a community pharmacy. J Oncol Pharm Pract. 2023 Jul;29(5):1144-1153. doi: 10.1177/10781552221102884. Epub 2022 May 31. PMID: 35642282; PMCID: PMC10302375

8: Cardoso Borges F, Alves da Costa F, Ramos A, Ramos C, Bernardo C, Brito C, Mayer-da-Silva A, Furtado C, Ferreira AR, Martins-Branco D, Miranda A, Lourenço A. Real-world effectiveness of palbociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer: Results from a population-based cohort study. Breast. 2022 Apr;62:135-143. doi: 10.1016/j.breast.2022.02.005. Epub 2022 Feb 8. PMID:35182993; PMCID: PMC8859011.

9 : Ismail RK, van Breeschoten J, Wouters MWJM, van Dartel M, van der Flier S,Reyners AKL, de Graeff P, Pasmooij AMG, de Boer A, Broekman KE, Hilarius DL. Palbociclib dose reductions and the effect on clinical outcomes in patients with advanced breast cancer. Breast. 2021 Dec;60:263-271. doi: 10.1016/j.breast.2021.11.013. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34808438; PMCID: PMC8609048.

10: El Badri S, Tahir B, Balachandran K, Bezecny P, Britton F, Davies M, Desouza K, Dixon S, Hills D, Moe M, Pigott T, Proctor A, Shah Y, Simcock R, Stansfeld A, Synowiec A, Theodoulou M, Verrill M, Wadhawan A, Harper-Wynne C, Wilson C. Palbociclib in combination with aromatase inhibitors in patients $\geq$ 75 years with oestrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2 negative advanced breast cancer: A real-world multicentre UK study. Breast. 2021 Dec;60:199-205. doi: 10.1016/j.breast.2021.10.010. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34736090; PMCID: PMC8569699.

11 : Odan N, Kikawa Y, Matsumoto H, Minohata J, Suwa H, Hashimoto T, Okuno T,Miyashita M, Saito M, Yamagami K, Takao S. Real-World Outcomes of Treating Advanced Breast Cancer Patients With Palbociclib: A Multicenter Retrospective Cohort Study in Japan-The KBCOG-14 Study. Breast Cancer (Auckl). 2020 Dec 28;14:1178223420983843. doi: 0.1177/1178223420983843. PMID: 33447040; PMCID:PMC7780165.

12: García-Trevijano Cabetas M, Lucena Martínez P, Jiménez Nácher I, Díaz Almirón M, Zamora Auñón P, Herrero Ambrosio A. Real-world experience of palbociclib and ribociclib: novel oral therapy in metastatic breast cancer. Int J Clin Pharm. 2021 Aug;43(4):893-899. doi: 10.1007/s11096-020-01193-z. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33170404.

13 Watson GA, Deac O, Aslam R, O'Dwyer R, Tierney A, Sukor S, Kennedy J. Real-World Experience of Palbociclib-Induced Adverse Events and Compliance With Complete Blood Count monitoring in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. Clin Breast Cancer. 2019Feb;19(1):e186-e194. doi: 10.1016/j.clbc.2018.09.002. Epub 2018 Sep 8. PMID:30292625.

14 : Musicco F, Lasala R, Santoleri F, Costantini A, Abrate P, Carretta MT, Proli EM, Romagnoli A, Petragnani N, Vita F, Zeuli M, Vici P, Sansone M, Pasquantonio M, La Malfa A, Fulgenzio C. A multicentre study with real-world data of the use of palbociclib in the treatment of breast cancer: Treatment duration correlates with dose reductions. J Oncol Pharm Pract. 2023 Dec;29(8):1806-1815. doi:10.1177/10781552221117135. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35903919