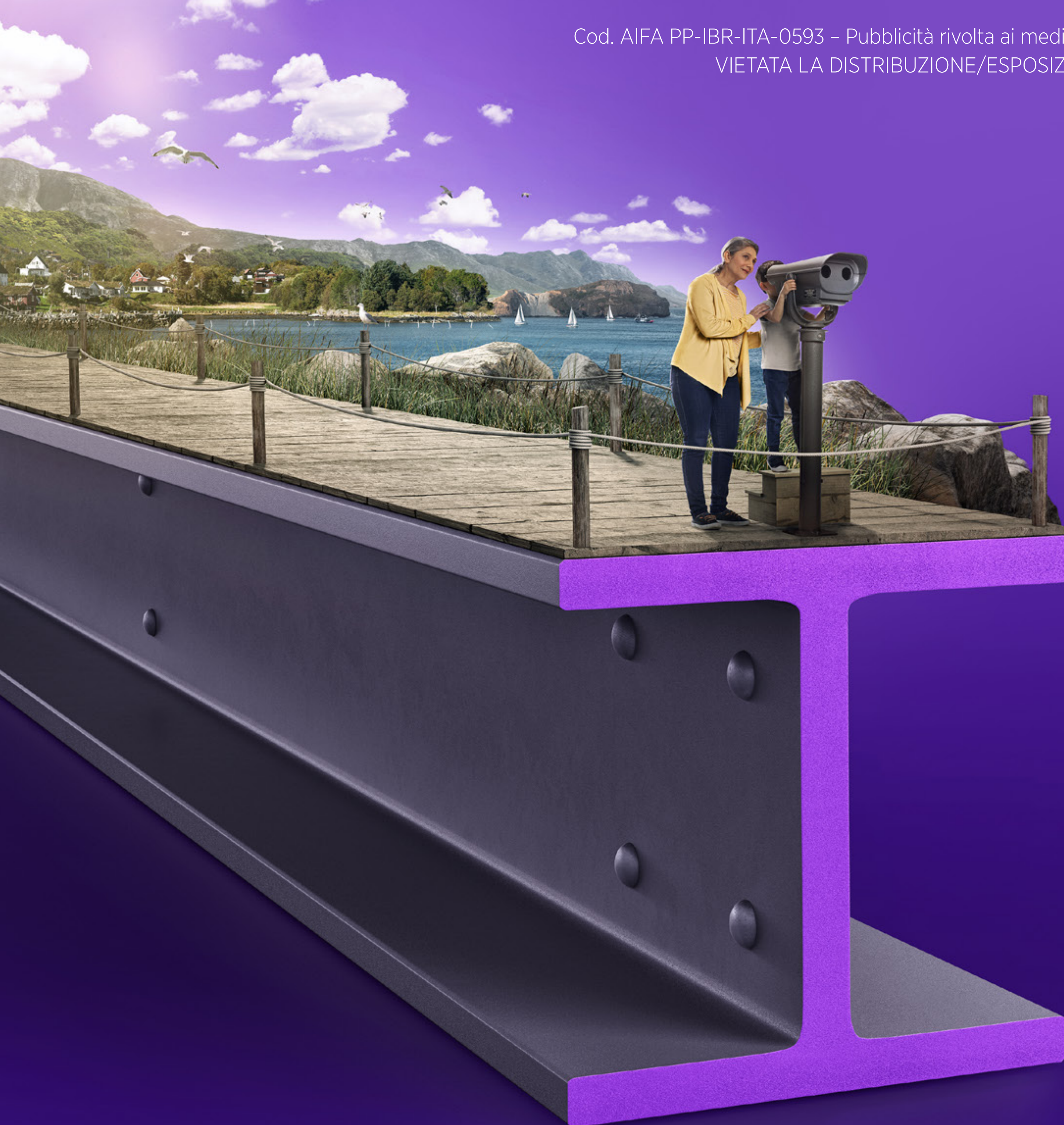




RCP



Carcinoma mammario avanzato HR+/HER2-¹

AFFIDABILITÀ COSTRUITA SU SOLIDE BASI²

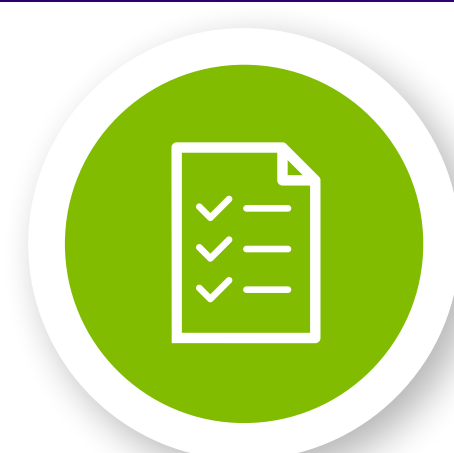
BENEFICIO IN OS CON
GLI **INIBITORI DI CDK4/6**
NELLE PAZIENTI CON HR+/HER2-
mBC con età ≥ 65 anni³

**Studio basato sulla popolazione
SEER-Medicare³**

IBRANCE[®]
palbociclib



OVERVIEW DELLO STUDIO



DATABASE

Studio retrospettivo di coorte condotto utilizzando il **database** *Survey Epidemiology and End Results (SEER)-Medicare* (2015-2019) ³



OBIETTIVO

Valutare il **beneficio in OS** associato al trattamento con **CDK4/6-i** nelle **pazienti anziane** con **HR+/HER2- mBC** del Medicare ³



ANALISI ESPLORATIVA

Ha valutato l'**aderenza** e la **persistenza** in **trattamento** con i diversi CDK4/6-i ³

PAZIENTI



Donne con età **≥65 anni** ³



Prima diagnosi di HR+/HER2- mBC (per es. **stadio IV** alla prima diagnosi) dal 2015 al 2017 ³



Inizio **terapia sistemica** entro 12 mesi dalla diagnosi di mBC ³

N=630

n=461
trattate con
la **sola ET**

n=169
trattate con
ET + CDK4/6-i

In prevalenza
IBRANCE* ³

Elaborato da testo, Rif. 3



CARATTERISTICHE DELLE PAZIENTI

* È importante sottolineare che, in questa analisi, le pazienti nel gruppo degli inibitori di CDK4/6 erano trattate in prevalenza con IBRANCE. Di fatto, questo indica che IBRANCE rappresentava il *driver* principale dei risultati osservati nello studio ³



OVERVIEW DELLE CARATTERISTICHE AL BASALE DELLE PAZIENTI

Caratteristiche demografiche e cliniche al basale delle pazienti con mBC ³

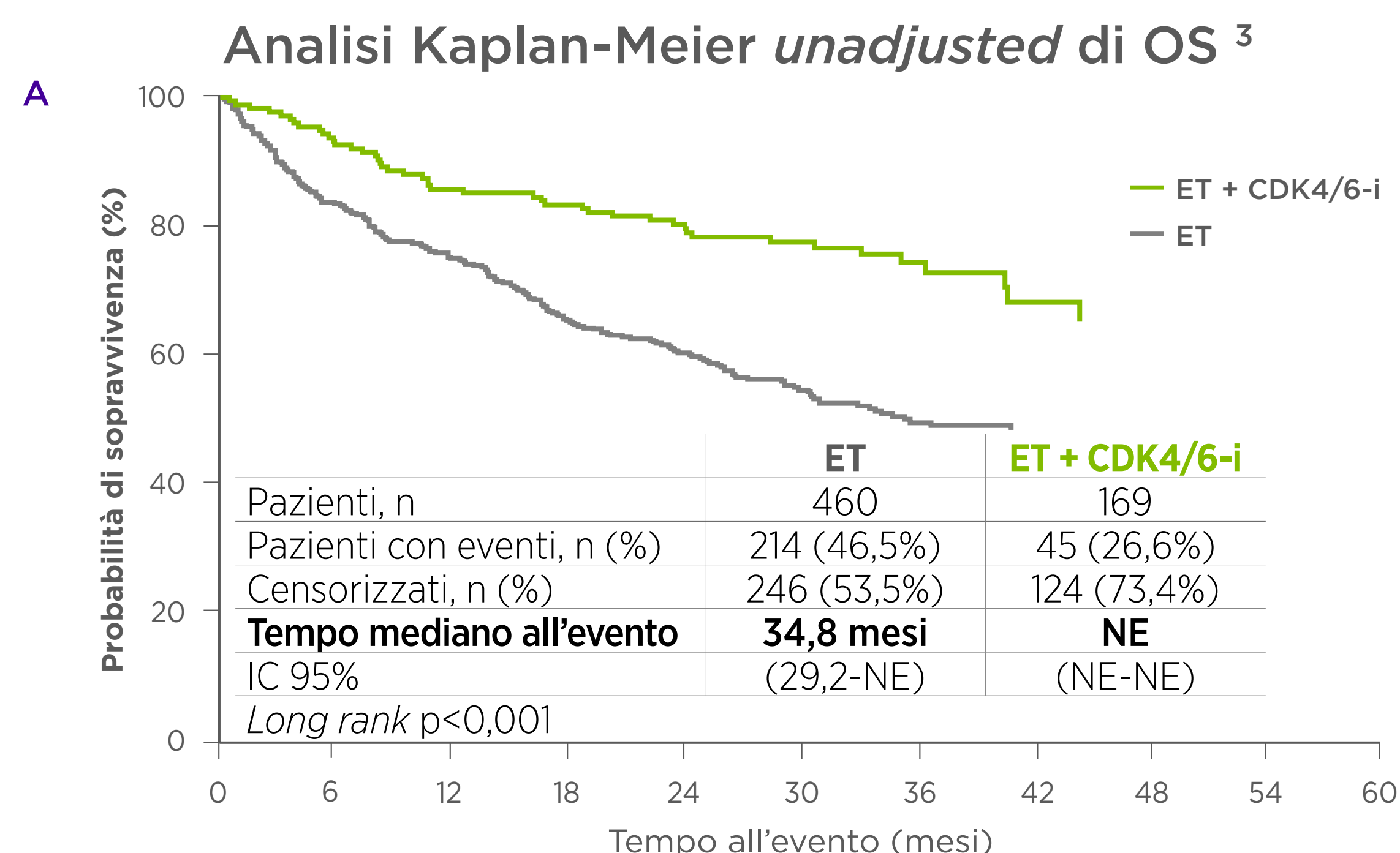
	ET	ET + CDK4/6-i
Pazienti, n	461	169
Età mediana all'inizio del trattamento di prima linea, anni	77	74
Range di età, n (%)		
65-69 anni	80 (17,35)	40 (23,67)
70-74 anni	109 (23,64)	46 (27,22)
75-79 anni	93 (20,17)	38 (22,49)
≥80 anni	179 (38,83)	45 (26,63)
Presenza di siti metastatici, n (%)		
Ossa	338 (73,32)	130 (76,92)
Fegato	60 (13,02)	26 (15,38)
Polmone	130 (28,2)	41 (24,26)
Indice di punteggio di comorbilità NCI		
0	270 (58,57)	110 (65,09)
>1	191 (32,75)	59 (30,18)
Durata mediana del <i>follow-up</i> dalla diagnosi di mBC, mesi	24,0	30,0

Modificato da Tab. 1, Rif. 3

IL TRATTAMENTO CON ET + CDK4/6-i IN PRIMA LINEA È RISULTATO ASSOCIATO A UNA OS SIGNIFICATIVAMENTE MIGLIORE RISPETTO ALLA SOLA ET* 3

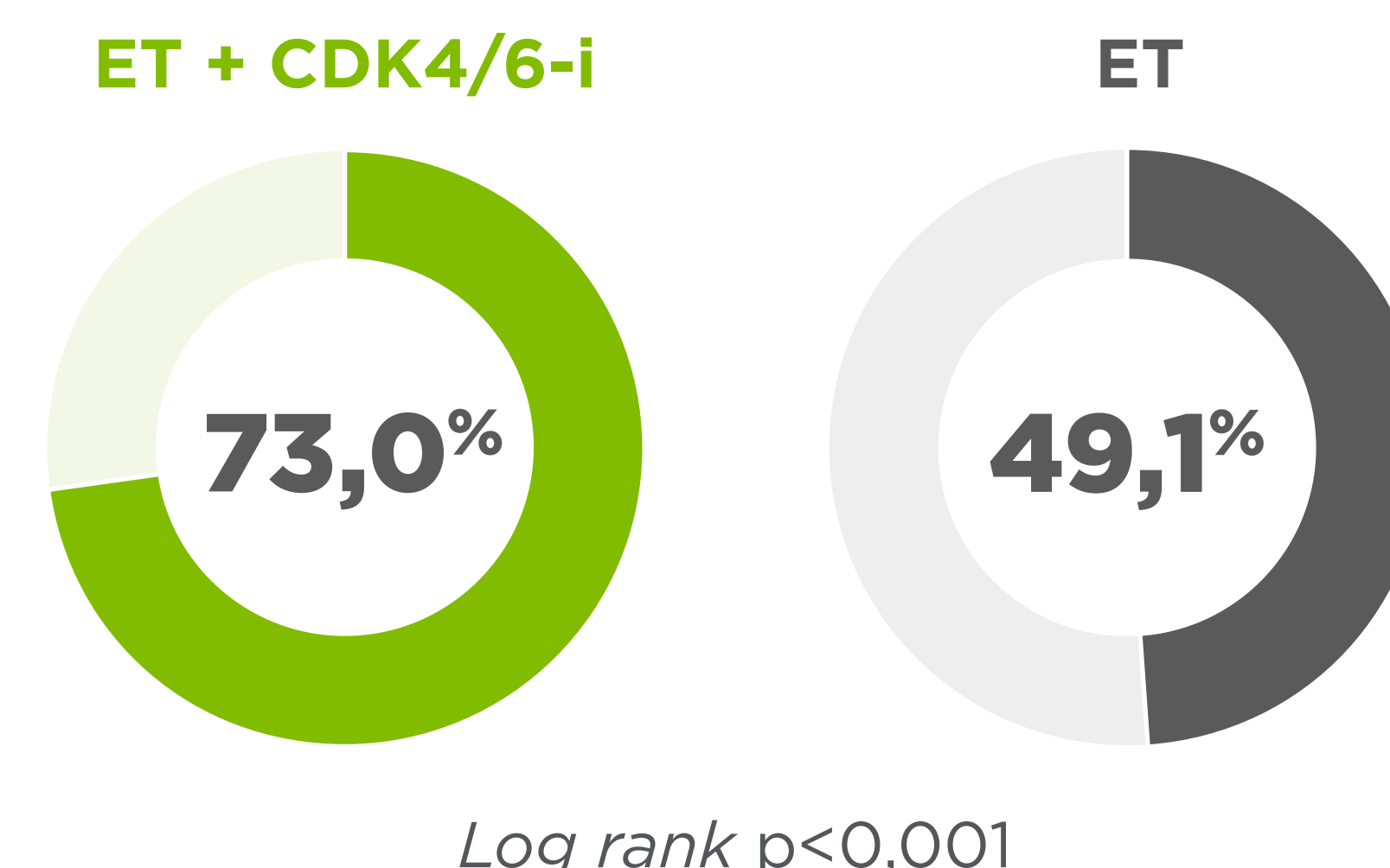
Le pazienti nel gruppo dei CDK4/6-i erano trattate in prevalenza con IBRANCE. Di fatto, questo indica che IBRANCE rappresentava il *driver* principale dei risultati osservati nello studio 3

Analisi Kaplan-Meier *unadjusted*



Modificato da Fig. 2, Rif. 3

Tassi di OS a 3 anni 3



Elaborato da testo, Rif. 3

Analisi multivariata di regressione di Cox

-41%

del **tasso di mortalità** nelle pazienti trattate con **ET + CDK4/6-i** vs ET
(*adjusted* HR=0,590; IC 95%: 0,423-0,823) 3

* L'analisi bivariata ha dimostrato che il trattamento con ET + CDK4/6-i in prima linea è risultato associato a una OS significativamente migliore rispetto alla sola ET
(*unadjusted* HR=0,490; IC 95%: 0,355-0,675) 3

OS IN 1L

OS IN 2L

Overview studio

Analisi di OS

Analisi esplorativa
- Persistenza
trattamento

Conclusioni

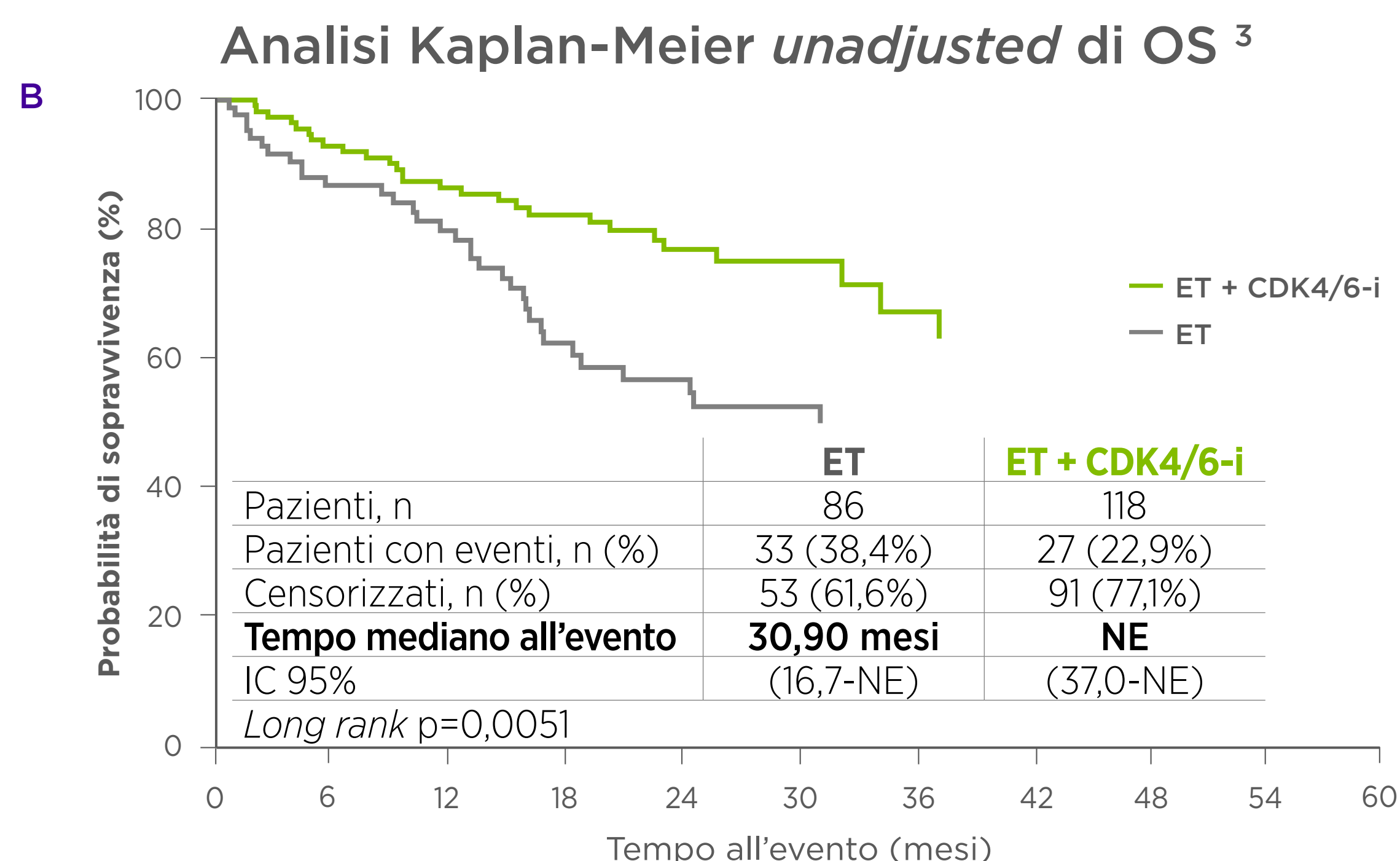
Limiti e punti forza

IBRANCE
palbociclib

IN SECONDA LINEA, SI È OSSERVATA UNA DIFFERENZA IN OS SIMILE* 3

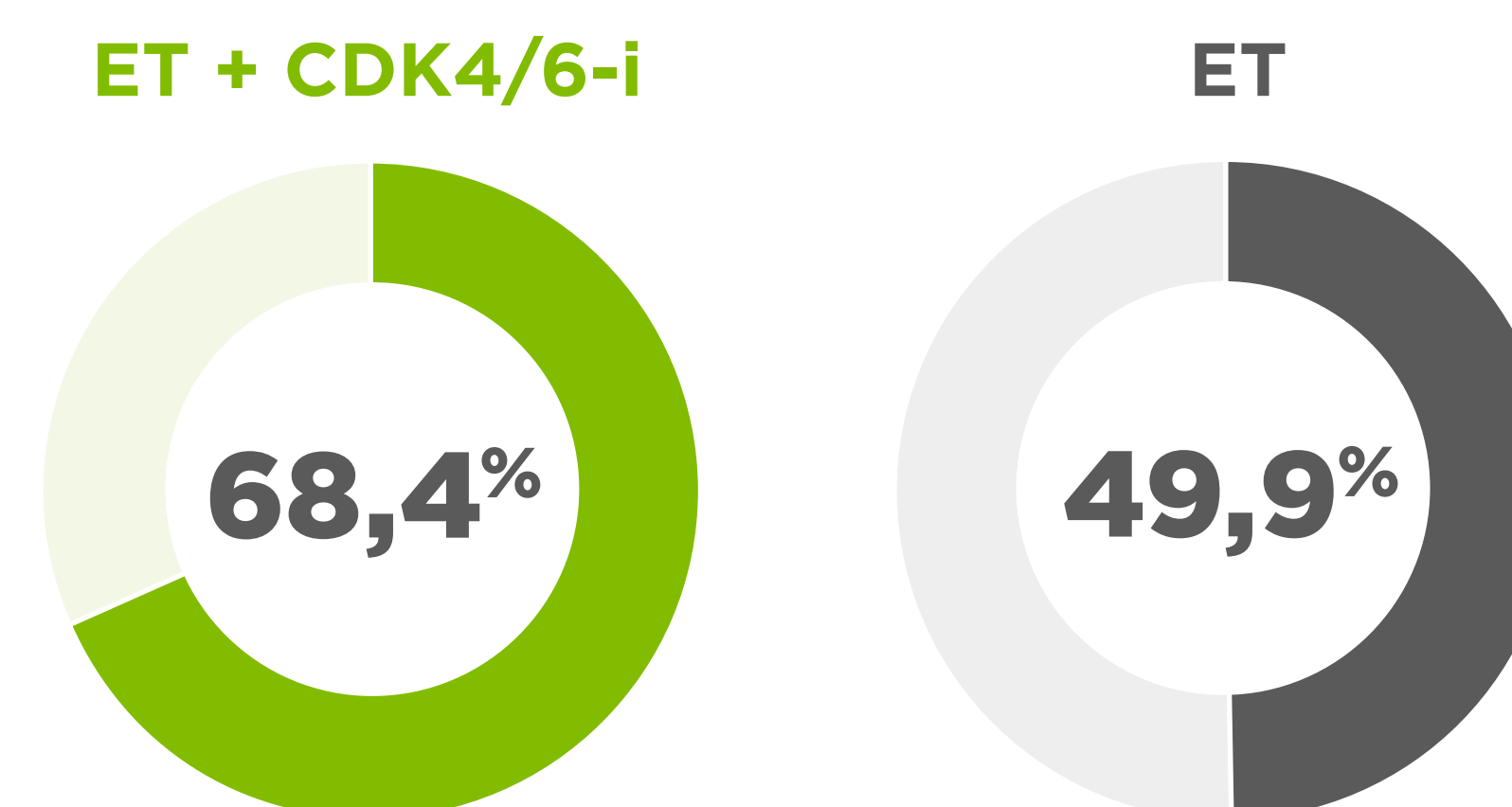
Le pazienti nel gruppo dei CDK4/6-i erano trattate in prevalenza con IBRANCE. Di fatto, questo indica che IBRANCE rappresentava il *driver* principale dei risultati osservati nello studio 3

Analisi Kaplan-Meier *unadjusted*



Modificato da Fig. 2, Rif. 3

Tassi di OS a 3 anni 3



Log rank p<0,001

Elaborato da testo, Rif. 3

Analisi multivariata di regressione di Cox

**Circa
-58%**

del **tasso di mortalità** nelle pazienti trattate con **ET + CDK4/6-i** vs ET
(*adjusted* HR=0,422; IC 95%: 0,238-0,746) 3

* In seconda linea, si è osservata una differenza in OS simile (*unadjusted* HR=0,49; IC 95%: 0,294-0,815; tassi di OS a 3 anni: 68,4% per ET + CDK4/6-i vs 49,9% per ET; *log rank* p=0,0051) 3

OS IN 1L

OS IN 2L

Overview studio

Analisi di OS

Analisi esplorativa
- Persistenza
trattamento

Conclusioni

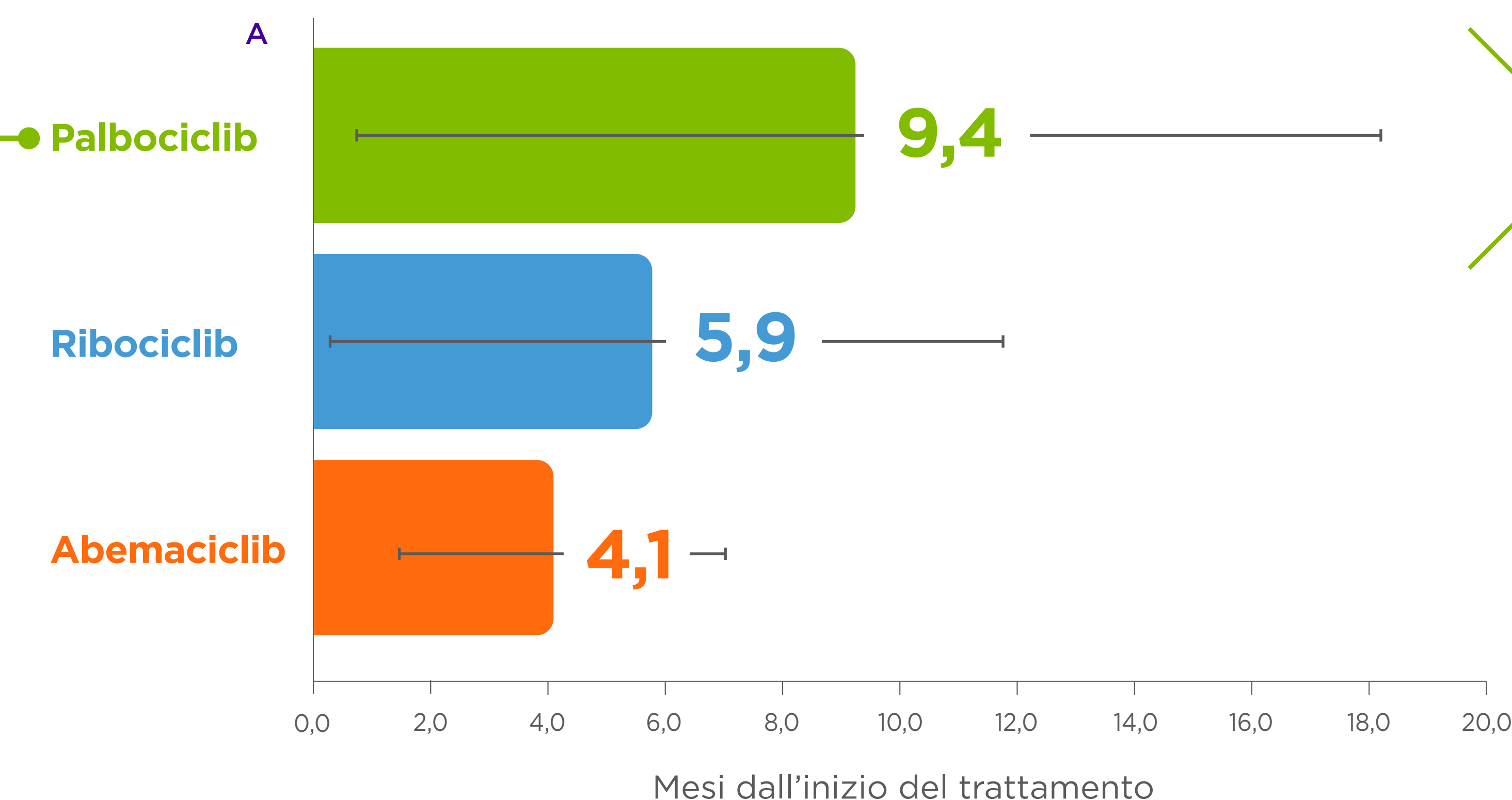
Limiti e punti forza

IBRANCE
palbociclib

LA PERSISTENZA IN TRATTAMENTO È STATA MAGGIORE CON PALBOCICLIB, QUASI 2 VOLTE SUPERIORE RISPETTO A RIBOCICLIB E ABEMACICLIB* ³

Tempo all'interruzione del trattamento nelle pazienti trattate con CDK4/6-i per HR+/HER2- mBC (che hanno interrotto la terapia) ³

Nell'analisi esplorativa dei sottogruppi di CDK4/6-i, **palbociclib** era il **farmaco prevalentemente** usato (n=327) tra tutte le linee di trattamento dopo la diagnosi di mBC, seguito da abemaciclib (n=28) e ribociclib (n=22) ³



**Quasi
2X**
vs ribociclib e
abemaciclib* ³

Modificato da Fig. 3, Rif. 3



Il **tasso di aderenza** era **superiore all'85%** per tutti i 3 trattamenti. Non è stata osservata alcuna differenza significativa ³

* In termini di tempo all'interruzione del trattamento ³

CONCLUSIONI



Il trattamento con **ET + CDK4/6-i** in **prima linea** è risultato associato a una **OS significativamente migliore** rispetto alla sola ET* ³

In **seconda linea**, si è osservata una **differenza in OS simile**** ³



È importante sottolineare che, in questa analisi, le **pazienti** nel **gruppo degli inibitori di CDK4/6** erano **trattate in prevalenza** con **IBRANCE**. Di fatto, questo indica che **IBRANCE ha rappresentato il driver principale dei risultati osservati nello studio** ³



La **persistenza in trattamento** è stata **maggiore** con **palbociclib**, quasi **2 volte superiore** rispetto a ribociclib e abemaciclib[†] ³



I risultati di questo **studio di real world** dimostrano un **significativo beneficio in OS** con **ET + CDK4/6-i** rispetto alla sola ET in una **popolazione anziana** di pazienti con **HR+/HER2- mBC** del database Medicare. Questi risultati sono ampiamente in linea con quanto osservato negli **studi clinici** ³

* L'analisi bivariata ha dimostrato che il trattamento con ET + CDK4/6-i in prima linea è risultato associato a una OS significativamente migliore rispetto alla sola ET (*unadjusted* HR=0,490; IC 95%: 0,355-0,675) ³

** In seconda linea, si è osservata una differenza in OS simile (*unadjusted* HR=0,49; IC 95%: 0,294-0,815; tassi di OS a 3 anni: 68,4% per ET + CDK4/6-i vs 49,9% per ET; *log rank* p=0,0051) ³

† In termini di tempo all'interruzione del trattamento ³

LIMITI E PUNTI DI FORZA DELLO STUDIO



Limiti

- In generale, l'assenza di randomizzazione nella scelta dell'esposizione o meno al farmaco può creare un *bias* di selezione³
- Nell'analisi è stato effettuato un aggiustamento per le differenze osservate nelle caratteristiche al basale (per es. età, comorbidità, stato civile) e per i fattori di rischio (per es. stadio tumorale, siti delle metastasi), ma potrebbero permanere delle differenze nelle caratteristiche non considerate (per es. *biomarker* genetici che potrebbero influenzare la scelta terapeutica, la motivazione del clinico nel trattare o meno una paziente con un inibitore di CDK4/6 in associazione alla ET, così come le preoccupazioni relative alla tollerabilità)³
- Lo studio ha ristretto l'analisi alle sole pazienti con malattia metastatica *de novo*, per cui i risultati potrebbero non essere generalizzabili in considerazione del fatto che il SEER non raccoglie le informazioni relative alla progressione o alle recidive e che i metodi per identificare le recidive nel database SEER-Medicare hanno rilevato basse sensibilità e specificità, specialmente nelle pazienti anziane³
- Per l'analisi della sopravvivenza è stato adottato un approccio *intent-to-treat*, per cui le pazienti sono state analizzate in base all'esposizione iniziale al farmaco (per es. ET + CDK4/6-i vs ET da sola), indipendentemente dalle successive variazioni durante il *follow-up* che potrebbero aver influito sulla OS³
- Come richiesto per qualsiasi altro studio su database, i regimi di trattamento confrontati in questa analisi sono stati identificati utilizzando un algoritmo che, nonostante sia stato disegnato a partire da metodologie precedentemente pubblicate, potrebbe ragionevolmente presentare un rischio di classificazione errata³



Punti di forza

- Il database SEER-Medicare utilizzato in questo studio rappresenta una sorgente di dati unica e molto autorevole per esaminare gli *outcome* di sopravvivenza nelle pazienti anziane con diagnosi di carcinoma³



RCP



IBRANCE

palbociclib

Prescrivibile SSN: Classe H – RNRL: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: oncologo (RNRL).

IBRANCE 21 cpr da 75 mg:
prezzo al pubblico 5.941,43 €

IBRANCE 21 cpr da 100 mg:
prezzo al pubblico 5.941,43 €

IBRANCE 21 cpr da 125 mg:
prezzo al pubblico 5.941,43 €

I prezzi indicati sono comprensivi delle riduzioni di cui alle det. AIFA 03.07.2006 e 27.09.2006

Per ulteriori informazioni cliniche e sul profilo di sicurezza del medicinale fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto



Acronimi

CDK: chinasi ciclina-dipendenti

CDK4/6-i: inibitori di CDK4/6

ET: terapia endocrina

HER2-: negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano

HR: *Hazard Ratio*

HR+: positivo ai recettori ormonali

IC: intervallo di confidenza

mBC: carcinoma mammario metastatico

NCI: *National Cancer Institute*

NE: non quantificabile

OS: sopravvivenza globale

SEER: *Survey Epidemiology and End Result*

Bibliografia

1.

Ettl J, Harbeck N. The safety and efficacy of palbociclib in the treatment of metastatic breast cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2017;17(8):661-668.

2.

de Dueñas EM, Gavila-Gregori J, Olmos-Antón S, et al. Preclinical and clinical development of palbociclib and future perspectives. Clin Transl Oncol. 2018;20(9):1136-1144.

3.

Goyal RK, Chen H, Abughosh SM, et al. Overall survival associated with CDK4/6 inhibitors in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer in the United States: A SEER-Medicare population-based study. Cancer. 2023;129(7):1051-1063.

TABLE 1 Baseline demographics and clinical characteristics of patients with metastatic breast cancer

Characteristic	ET alone		ET+CDK4/6 inhibitor therapy		p
Total patients (n, %)	461	100.00	169	100.00	
Predisposing factors					
Age at first-line treatment initiation					
Mean (SD)	77.58	7.8	75.02	6.53	<.0001
Median	77		74		
Min, max	65	100	65	93	
Distribution (n, %)					.0331
65–69 years	80	17.35	40	23.67	
70–74 years	109	23.64	46	27.22	
75–79 years	93	20.17	38	22.49	
≥80 years	179	38.83	45	26.63	
Race (n, %)					.0615
Non-White ^a	67	14.53	15	8.88	
White	394	85.47	154	91.12	
Marital status (n, %)					.2188
Married	163	35.36	72	42.60	
Not married or unknown ^b	298	58.13	97	52.66	
Year of diagnosis (n, %)					.0100
2015	152	32.97	43	25.44	
2016	159	34.49	49	28.99	
2017	150	32.54	77	45.56	
SEER region (n, %)					.9717
Midwest	51	11.06	18	10.65	
Northeast	124	26.9	43	25.44	
South	120	26.03	44	26.04	
West	166	36.01	64	37.87	
Need factors					
Tumor grade (n, %)					.5495
Grade 1	60	13.02	24	14.20	
Grade 2	196	42.52	72	42.60	
Grade 3	90	19.52	39	23.08	
Grade unknown	115	24.95	34	20.12	
Metastatic sites (yes/no) (n, %)					
Bone	338	73.32	130	76.92	.3591
Liver	60	13.02	26	15.38	.4428
Lung	130	28.2	41	24.26	.3246
NCI comorbidity index score (n, %)					.1611
Score: 0	270	58.57	110	65.09	
Score: >1	191	32.75	59	30.18	

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

Characteristic	ET alone		ET+CDK4/6 inhibitor therapy		p
Enabling factors					
Rural/urban status (n, %)					.8939
Large urban	239	51.84	90	53.25	
Small urban	144	31.24	53	31.36	
Rural	78	16.92	26	15.38	
Any low-income subsidy coverage in past 6 months (n, %)					.0652
Yes	132	28.63	36	21.3	
No	329	71.37	133	78.7	
Follow-up characteristics					
Duration of follow-up from MBC diagnosis (in months)					
Mean (SD)	23.61	15.75	28.50	14.03	.0004
Median	24.0		30.0		
Q1, Q3	9.0	35.0	22.0	36.0	
Vital status (as of last follow-up) (n, %)					<.0001
Alive	247	53.58	124	73.37	
Dead	214	46.42	45	26.63	

Note: In compliance with SEER-Medicare Data Use Agreement, groups with frequencies of less than 11 must be suppressed; therefore, data in some patient groups are collapsed together for reporting in this manuscript.
Abbreviations: CDK4/6, cyclin-dependent kinase 4 and 6; ET, endocrine therapy; MBC, metastatic breast cancer; NCI, National Cancer Institute; Q1, quarter 1; Q3, quarter 3; SEER, Survey Epidemiology and End Results.
^aIncludes Black, Asian, and Native American/Pacific Islanders patients.
^bIncludes single, separated, divorced, and widowed patients.

Bibliografia

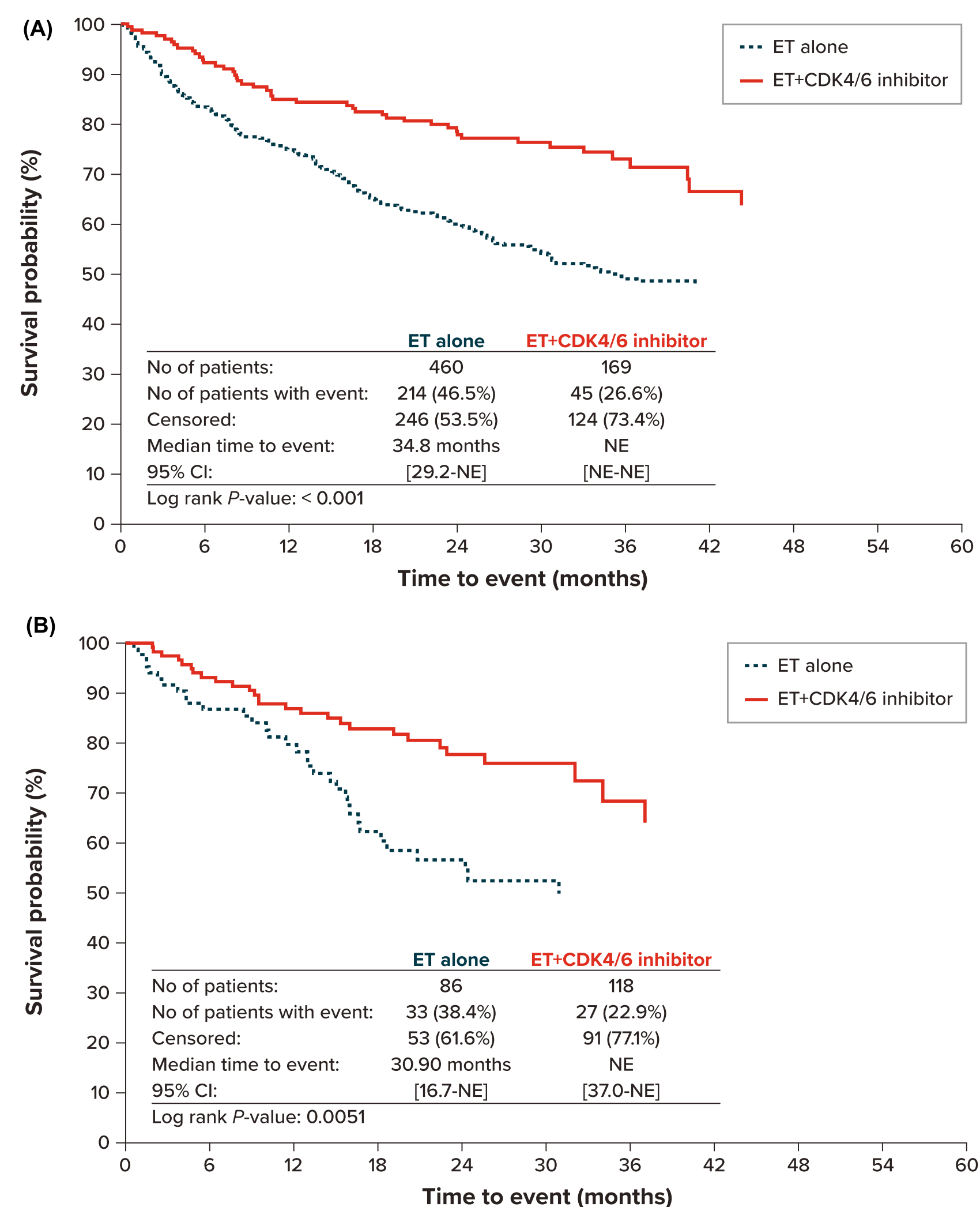


FIGURE 2 Kaplan-Meier analysis of overall survival by treatment type (A) from start of first-line therapy and (B) from start of second-line therapy. CDK4/6 indicates cyclin-dependent kinase 4 and 6; ET, endocrine therapy.

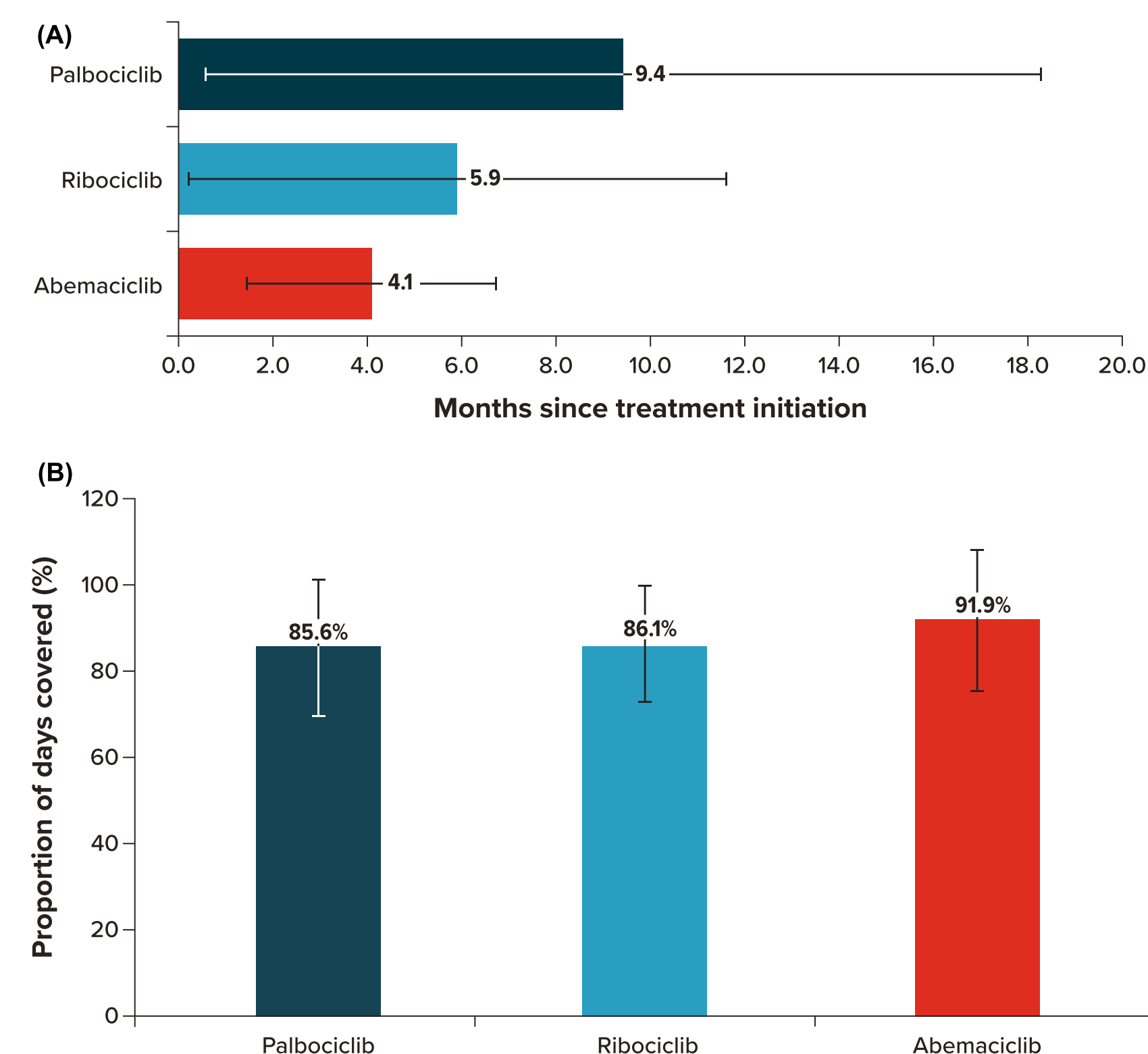


FIGURE 3 Time to treatment discontinuation and adherence among patients treated with CDK4/6 inhibitors for HR+/HER2- MBC. (A) Time to discontinuation (among those who discontinued therapy) and (B) proportion of days covered. CDK 4/6 indicates cyclin-dependent kinase 4 and 6; HR+/HER2- MBC, hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor-2-negative metastatic breast cancer.