

# Nové léky v terapii karcinomu prsu

(staré léky v novém šatě)

## XI. setkání KMO

Fryšava pod Žákovou horou

Hotel Medlov

13.-15. června 2008

PharmDr. Martin Ševc

Odd. centrální přípravy cytostatik NL FN Motol

[martin.sevec@fnmotol.cz](mailto:martin.sevec@fnmotol.cz)

# Oral bisphosphonates as adjuvant therapy for operable BC (HPE, Number 36, 2008, p. 59-62)

Blue Book ČOS 2/2008 MKN (C50):

## *1.2.2.2.1 Bisfosfonáty (klodronát, ibandronát, zoledronát, pamidronát)*

Indikovány při zjištění osteolytických, osteoblastických nebo smíšených metastáz do kostí.

Všichni pacienti by měli mít vyšetřenu dutinu ústní a případné dentální zákroky by měly být provedeny před zahájením terapie bisfosfonáty.

Z důvodu zvyšující se incidence osteonekrózy čelisti při dlouhodobém podávání některých bisfosfonátů je u těchto nutno zvážit benefit terapie trávající déle než 2 roky.

3 studie

(Diel et al. (n=302,2y), Powles et al. (n=1069,2y), Saarto et al. (n=299,3y, R-))  
(1600mg klodronátu denně):

adjuvantní podání bisfosfonátů může zamezit rozvoji kostní metastatické nemoci

adjuvantní klodronát podávaný po dobu dvou let po primární léčbě je racionální snahou, obzvláště pro vysoce rizikové, receptor negativní pacienty (méně prvních relapsů v kostech, ale stejné 10-leté kostní DFS)



V onkologii běžně používané bisfosfonáty, seřazené podle zvyšující se in-vitro účinnosti (koreluje s generačním stupínkem):  
 p.o. klodronát (1. gen.),  
 i.v. pamidronát (2. gen.), i.v. zoledronát a  
 p.o. / i.v. ibandronát (3. gen.)

Ibandronát je méně nefrotoxický než zoledronát a je dostupný v menších tabletách pro p.o. podání než klodronát

hlavní nežádoucí účinky:

p.o. klodronát (průjem)

aminobisfosfonáty:

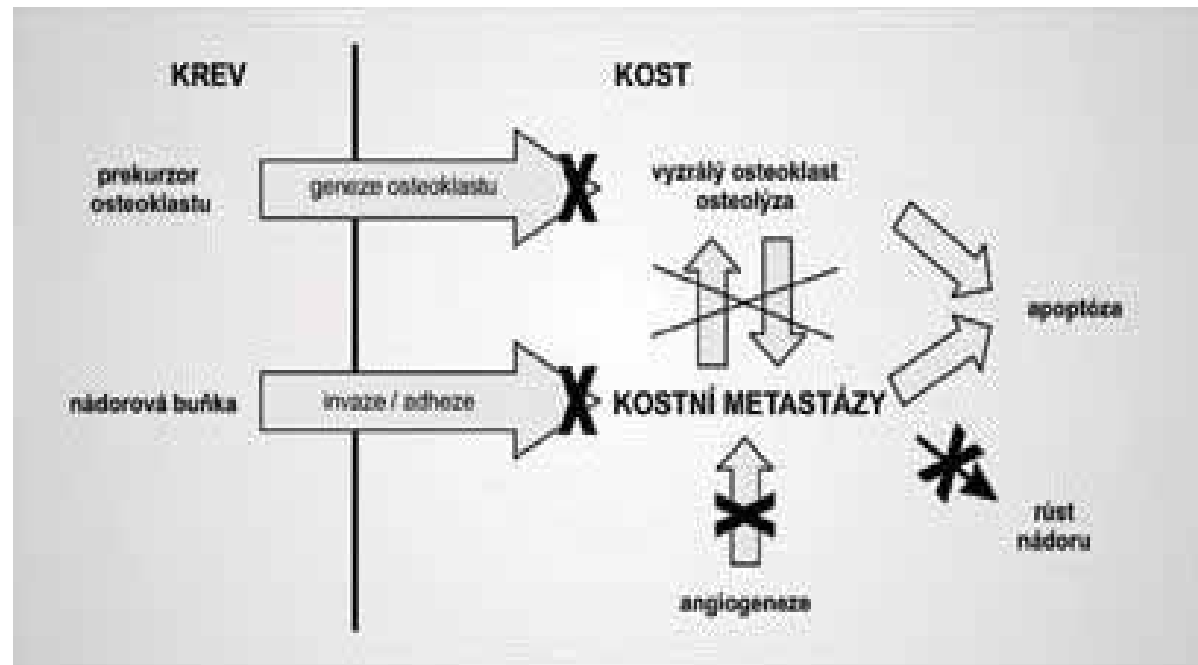
p.o.

ulcerace jícnu/  
 perforace

i.v.

nefrotoxicita (krátká HD infuze) anebo akutní cytokínová reakce

p.o./i.v., zřídka ale vážné:  
 osteonekróza čelisti



# SREs – Skeletal Related Events můžeme definovat jako:

patologické zlomeniny vyžadující chirurgickou nebo radiologickou revizi, hyperkalcemii, kompresi míchy

pacienti s kostní mBC mají lepší prognózu než pacienti s viscerální mBC avšak již přítomné SRE možnou výhodu potlačuje

## bisfosfonáty vs. léčba vedoucí ke ztrátě kostní denzity

AI(s) používány u postmenopauzálních žen léčených v adjuvanci u karcinomu prsu průkazně snižují kostní denzitu

nejenom AI(s) samotné, ale i chemoterapií navozená menopauza a chirurgická/farmakologická ovariální ablace sehrávají roli v patogeneze osteomalace

v současnosti u karcinomu prsu probíhají adjuvantní studie s hormonoterapií, které randomizují pacienty do ramen s různými bisfosfonáty

benefit studií je nejenom v poznání účinnosti bisfosfonátů v prevenci osteomalace navozené hormonální terapií AI(s), ale také v komplexním poznání adjuvantního benefitu bisfosfonátů

Receptová kazuistka:

Pacientka s ca. prsu a Rp. kombinací AI III. generace a klodronátu.

AD1, Musí nezbytně mít meta kostí (profylaxe SRE)?

AD2, Anebo má onkobisfosfonát nasazen s adjuvantím záměrem (profylaxe kostního relapsu a s ním spojené SRE)?

AD3, Anebo má onkobisfosfonát chránit skelet proti ztrátě denzity způsobené užíváním AI?  
(paralela: kombinace nesteroidního antirevmatika a H2 antihistaminika)

Co je správně dnes?

Co může být správně zítra?

# Avastin v I.linii mBC

mAb (anti VEGF), inhibitor neovaskularizace,

Blue Book ČOS 2/2008:

vždy u metastatického onemocnění již v I.linii (CRC/NSCLC/BC/RCC)

v kombinační biochemoterapii (event. s INF- $\alpha$  u RCC)

(sólo jedině po vyčerpání chemoterapie, event. dřívějšího ukončení souběžně podávané chemoterapie, optimálně až do progresse onemocnění)

- v první linii mBC je indikována léčba bevacizumabem v kombinaci s paklitaxelem

- vhodná je u pacientek s HER-2 negativitou nebo HER-2 pozitivitou, které již byly léčeny trastuzumabem.

## bevacizumab/paklitaxel

bevacizumab	10 mg/kg	i. v. infuze	1., 15	
paklitaxel	90	i. v. infuze	1., 8., 15	interval 4 týdny

*První infuze bevacizumabu se podává 90 minut, při dobré snášenlivosti druhá infuze 60 minut a další 30 minut.*

***O úhradě přípravku v indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 25. 1. 2008 rozhodnuto.***

Fáze III. klinického zkoušení mBC (ROCHE informační servis únor 2008)

Paclitaxel + bevacizumab vs. paclitaxel alone for mBC

**Paklitaxel 90 D1,8,15 q4 týdny** vs. **paklitaxel 90 D1,8,15 q4 týdny + bevacizumab 10 q2 týdny**. Primární cíl PFS.

n=722, ORR **21,2** / **36,9** %, mPFS **5,9** / **11,8** měs., HR 0,60, p<0,001, mOS **25,2** / **26,7** měs., HR 0,88, p=0,16

Hypertenze **0** / **14,8** % (p<0,001), proteinurie **0** / **3,6** % (p<0,001), bolesti hlavy **0** / **2,2** % (p=0,008), cerebrovaskulární ischemie **0** / **1,9** % (p=0,02)

Přidání bevacizumabu k paklitaxelu vede k prodloužení PFS.

# Tykerb vs. Herceptin

(ErbBs vs. ErbB2, p.o. vs. i.v., vnitřní vs. vnější,  
-ib vs. -ab, small vs. large molecule, GSK vs. ROCHE,...)

U.S. market: březen 2007 vs. 1998

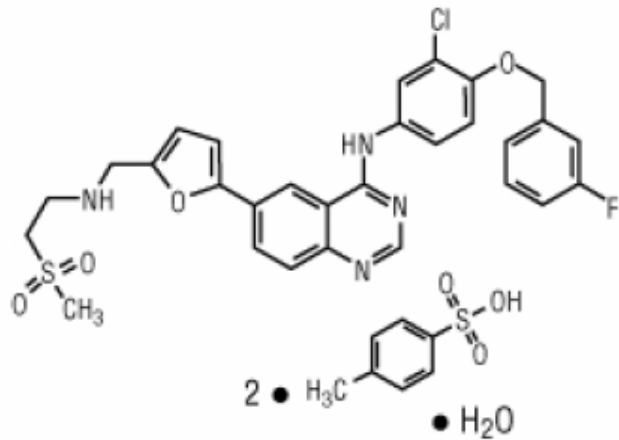
Ind. (FDA 2007 vs. Blue Book ČOS z února 2008):

pokročilý anebo metastatický ca. prsu v kombinaci s Xelodou v další linii po  
progresi na Herceptinové biochemoterapii

(žádost o registraci Tykerb v tomto duchu podána i u nás – únor 2008)

## vs.

adjuvantní podání v monoterapii q3w u časného ca. prsu s nasazením po  
adjuvantní chemoterapii (event. neoadjuvantní chemoterapii a chir.  
základu), zřídka až po radioterapii, je-li indikována, vše po dobu optimálně  
52w a u meta prsu kombinační biochemoterapie s taxany s přechodem na  
biomonoterapii Herceptinem po vyčerpání CHMT, event. při ER/PR+ v kombinaci s  
AI(s), vše s Herceptinem q1w optimálně až do progresu onemocnění

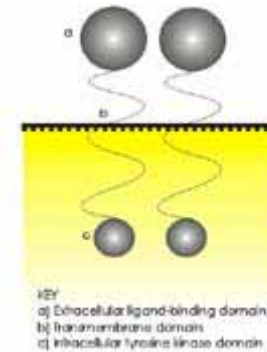


Dual TKI

$Ki^{app}(\text{ErbB1}) : Ki^{app}(\text{ErbB2}) = 3:13$

Lapatinib ditosylate monohydrate --->  
(4-anilinochinazolin TKI(s))

ErbB



Účinnost a bezpečnost TYKERBu v kombinaci s kapecitabinem v léčbě mBC hodnotila klinická studie 3. fáze. Enrollment kriteria byla: HER2 (ErbB2) over-exprese (IHC 3+ / IHC 2+ potvrzena FISHem), lokálně pokročilý anebo metastatický BC, který progredoval na/po léčbě antracykliny, taxany a trastuzumabem.

399 pacientů,

cíl: TTP (počnouc randomizací do TP anebo exitusu na BC),

průměrný věk: 53 let

91% kavkazská rasa

97% stadium IV. BC, 48% bylo ER+ / PR+, a 95% mělo ErbB2 IHC 3+ / IHC 2+ potvrzenou FISHem

**Table 3. Efficacy Results**

	<b>Independent Assessment*</b>		<b>Investigator Assessment</b>	
	<b>TYKERB 1,250 mg/day + Capecitabine 2,000 mg/m<sup>2</sup>/day (N = 198)</b>	<b>Capecitabine 2,500 mg/m<sup>2</sup>/day (N = 201)</b>	<b>TYKERB 1,250 mg/day + Capecitabine 2,000 mg/m<sup>2</sup>/day (N = 198)</b>	<b>Capecitabine 2,500 mg/m<sup>2</sup>/day (N = 201)</b>
	<b>Number of TTP events</b>	82	102	121
<b>Median TTP, weeks</b> (25 <sup>th</sup> , 75 <sup>th</sup> , Percentile), weeks	27.1 (17.4, 49.4)	18.6 (9.1, 36.9)	23.9 (12.0, 44.0)	18.3 (6.9, 35.7)
<b>Hazard Ratio</b> (95% CI) p value	0.57 (0.43, 0.77) 0.00013		0.72 (0.56, 0.92) 0.00762	
<b>Response Rate (%)</b> (95% CI)	23.7 (18.0, 30.3)	13.9 (9.5, 19.5)	31.8 (25.4, 38.8)	17.4 (12.4, 23.4)

TTP = Time to progression.

\* The time from last tumor assessment to the data cut-off date was >100 days in approximately 30% of patients in the independent assessment. The pre-specified assessment interval was 42 or 84 days.

Lapatinib (L) plus capecitabine (C) in HER2+ advanced breast cancer (aBC): Genomic and updated efficacy data.

Aktualizovaná data studie fáze III **kapecitabin 2500, D1-14, q3 týdny** vs **kapecitabin 2000 D1-14 q3 týdny + lapatinib 1250 mg denně** u nemocných po předchozí léčbě trastuzumabem.

**mTTP 4,3** vs **6,2** měs. poměr rizik (HR) 0,57,  $p=0,00013$ ;  
**ORR 13,9** vs **23,7** %, **mOS 15,3** vs **15,6** měs., **HR 0,78**,  
 $p=0,177$ , **progrese v CNS 6** vs **2** %,  $p=0,0445$  Předběžná  
analýza mRNA HER2 ukazuje, že zvýšené hladině je  
kombinace účinnější

Průjem **10 / 13** %, hand-foot syndrom **14 / 12** %

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use TYKERB safely and effectively. See full prescribing information for TYKERB.

TYKERB® (lapatinib) tablets

Initial U.S. Approval: 2007

### -----INDICATIONS AND USAGE-----

TYKERB, a kinase inhibitor, is indicated in combination with capecitabine, for the treatment of patients with advanced or metastatic breast cancer whose tumors overexpress HER2 and who have received prior therapy including an anthracycline, a taxane, and trastuzumab. (1)

### -----DOSAGE AND ADMINISTRATION-----

The recommended dosage of TYKERB is 1,250 mg (5 tablets) given orally once daily on Days 1-21 continuously in combination with capecitabine 2,000 mg/m<sup>2</sup>/day (administered orally in 2 doses approximately 12 hours apart) on Days 1-14 in a repeating 21 day cycle. (2.1)

- TYKERB should be taken at least one hour before or one hour after a meal. However, capecitabine should be taken with food or within 30 minutes after food. (2.1)
- TYKERB should be taken once daily. Do not divide daily doses of TYKERB. (2.1, 12.3)
- Modify dose for cardiac and other toxicities, severe hepatic impairment, and CYP3A4 drug interactions. (2.2)

### -----DOSAGE FORMS AND STRENGTHS-----

250 mg tablets (3)

### -----CONTRAINDICATIONS-----

None. (4)

### -----WARNINGS AND PRECAUTIONS-----

- Decreases in left ventricular ejection fraction have been reported. Confirm normal LVEF before starting TYKERB and continue evaluations during treatment. (5.1)

- Dose reduction in patients with severe hepatic impairment should be considered. (2.2, 5.2, 8.7)
- Diarrhea, including severe diarrhea, has been reported during treatment. Manage with anti-diarrheal agents, and replace fluids and electrolytes if severe. (5.3)
- Lapatinib prolongs the QT interval in some patients. Consider ECG and electrolyte monitoring. (5.4)
- Fetal harm can occur when administered to a pregnant woman. Women should be advised not to become pregnant when taking TYKERB. (5.5)

### -----ADVERSE REACTIONS-----

The most common (>20%) adverse reactions during treatment with TYKERB plus capecitabine were diarrhea, palmar-plantar erythrodysesthesia, nausea, rash, vomiting, and fatigue. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact GlaxoSmithKline at 1-888-825-5249 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### -----DRUG INTERACTIONS-----

- TYKERB is likely to increase exposure to concomitantly administered drugs which are metabolized by CYP3A4 or CYP2C8. (7.1)
- Avoid strong CYP3A4 inhibitors. If unavoidable, consider dose reduction of TYKERB in patients coadministered a strong CYP3A4 inhibitor. (2.2, 7.2)
- Avoid strong CYP3A4 inducers. If unavoidable, consider gradual dose increase of TYKERB in patients coadministered a strong CYP3A4 inducer. (2.2, 7.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: March 2007

TKB:2PI

- negativem Herceptinu je, že neproniká hematoencefalickou bariérou => meta mozku

proto zahájeny studie s Tykerbem v adjuvantní léčbě:

mono Herceptin vs. mono Tykerb vs. kombinace obou vs. sekvence obou

cílem je prokázat větší účinnost Tykerbu na mozkové metastázy

- toxicita Tykerb vs. Herceptin

průjmy (G3 až v 10% s nutností hospitalizace),

kožní toxicita společná pro ErbB1 (-ib(s),-ab(s)) blockers:

lapatinib, erlotinib, gefitinib / cetuximab, panitumumab

(-ib(s): s jídlem, nebo nalačno?), (Xeloda + Tykerb ‡ ↑ ↑ ↑ HFS, průjmy)

„Effect of food on the PC of Erlotinib“ (informační servis únor 2008 ROCHE) –  
při podávání společně s potravou se významně zvyšuje plazmatická expozice,  
doporučujeme proto, aby erlotinib byl podáván nalačno

vs.

asymptomatické snížení ejekční frakce levé srdeční komory, které je zpravidla reversibilní a u většiny nemocných umožňuje i pokračování v léčbě

z PC TYKERB-u (užitečné věci pro dispenzační minimum):

Steady state je dosažen za týden při dodržení běžného dávkování.

V dávce 1,250mg / denně, jsou parametry steady state:  $C_{max} = 2.43 \text{ mcg/mL}$  a  $AUC = 36.2 \text{ mcg.hr/mL}$ .

Rozdělení jedné denní dávky do dvou v průběhu dne má za následek přibližně zdvojnásobení parametrů steady state.

Jídlo zvyšuje bioavailabilitu lapatinibu. Lapatinib AUC hodnoty byly přibližně 3- až 4-násobně vyšší ( $C_{max}$  přibližně 2.5- až 3-násobně vyšší).

Vynechaná dávka se nenahrazuje, pokračuje se v dávkování podle původního schématu.

Lapatinib se eliminuje systémem cytochromu P-450, konkrétně CYP3A4/5.

zdroje informací:

s poděkováním MUDr. František Nový (ROCHE)

Full prescribing information (Tykerb/U.S.) march 2007

Blue Book ČOS 2/2008

<http://www.drugdevelopment-technology.com/projects/>

ROCHE informační servis (ASCO 2007)



## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use IXEMPRA™ safely and effectively. See full prescribing information for IXEMPRA™.

IXEMPRA™ *Kir* (ixabepilone) for Injection, for intravenous infusion only  
Initial U.S. Approval: Year

### WARNING: TOXICITY IN HEPATIC IMPAIRMENT

See full prescribing information for complete boxed warning.

IXEMPRA™ in combination with capecitabine must not be given to patients with AST or ALT >2.5 x ULN or bilirubin >1 x ULN due to increased risk of toxicity and neutropenia-related death. (4, 5.3)

### INDICATIONS AND USAGE

IXEMPRA, a microtubule inhibitor, in combination with capecitabine is indicated for the treatment of metastatic or locally advanced breast cancer in patients after failure of an anthracycline and a taxane (1).

IXEMPRA as monotherapy is indicated for the treatment of metastatic or locally advanced breast cancer in patients after failure of an anthracycline, a taxane, and capecitabine (1).

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

- The recommended dose of IXEMPRA is 40 mg/m<sup>2</sup> infused intravenously over 3 hours every 3 weeks (2.1).
- Dose reduction is required in certain patients with elevated AST, ALT, or bilirubin (2.2, 8.6).

IXEMPRA (ixabepilone) for injection must be constituted with supplied DILUENT. The ixabepilone concentration in constituted solution is 2 mg/mL.

Constituted solution must be diluted with Lactated Ringer's Injection, USP, to a final ixabepilone concentration of 0.2 mg/mL to 0.6 mg/mL. The final solution must be used within 6 hours of preparation. (2.4)

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- IXEMPRA for injection, 15 mg supplied with DILUENT for IXEMPRA, 8 mL (3)
- IXEMPRA for injection, 45 mg supplied with DILUENT for IXEMPRA, 23.5 mL (3)

### CONTRAINDICATIONS

- Hypersensitivity to drugs formulated with Cremophor® EL (4).
- Baseline neutrophil count <1500 cells/mm<sup>3</sup> or a platelet count <100,000 cells/mm<sup>3</sup> (4).

- Patients with AST or ALT >2.5 x ULN or bilirubin >1 x ULN must not be treated with IXEMPRA in combination with capecitabine (4).

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Peripheral Neuropathy:** Monitor for symptoms of neuropathy, primarily sensory. Neuropathy is cumulative, generally reversible and should be managed by dose adjustment and delays (2.2, 5.1).
- Myelosuppression:** Primarily neutropenia. Monitor with peripheral blood cell counts and adjust dose as appropriate (2.2, 5.2).
- Hypersensitivity reaction:** Must premedicate all patients with an H<sub>1</sub> antagonist and an H<sub>2</sub> antagonist before treatment (2.3, 5.4).
- Fetal harm can occur when administered to a pregnant woman.** Women should be advised not to become pregnant when taking IXEMPRA (5.5, 8.1).

### ADVERSE REACTIONS

- The most common adverse reactions (≥20%) are peripheral sensory neuropathy, fatigue/asthenia, myalgia/arthralgia, alopecia, nausea, vomiting, stomatitis/mucositis, diarrhea, and musculoskeletal pain. Additional reactions occurred in ≥20% in combination treatment: palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, anorexia, abdominal pain, nail disorder, and constipation (6).
- Drug-associated hematologic abnormalities (>40%) include neutropenia, leukopenia, anemia, and thrombocytopenia (6).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bristol-Myers Squibb at 1-800-721-5072 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)

### DRUG INTERACTIONS

- Inhibitors of **CYP3A4** may increase plasma concentrations of ixabepilone; dose of IXEMPRA must be reduced with strong CYP3A4 inhibitors (7.1).
- Inducers of CYP3A4 may decrease plasma concentrations of ixabepilone; alternative therapeutic agents with low enzyme induction potential should be considered (7.1).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-Approved Patient Labeling.

Revised: Month/Year

## Combination Therapy

In an open-label, multicenter, multinational, randomized trial of 752 patients with metastatic or locally advanced breast cancer, the efficacy and safety of IXEMPRA (40 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks) in combination with capecitabine (at 1000 mg/m<sup>2</sup> twice daily for 2 weeks followed by 1 week rest) were assessed in comparison with capecitabine as monotherapy (at 1250 mg/m<sup>2</sup> twice daily for 2 weeks followed by 1 week rest). Patients were previously treated with anthracyclines and taxanes. Patients were required to have demonstrated tumor progression or resistance to taxanes and anthracyclines as follows:

- tumor progression within 3 months of the last anthracycline dose in the metastatic setting or recurrence within 6 months in the adjuvant or neoadjuvant setting, and
- tumor progression within 4 months of the last taxane dose in the metastatic setting or recurrence within 12 months in the adjuvant or neoadjuvant setting.

For anthracyclines, patients who received a minimum cumulative dose of 240 mg/m<sup>2</sup> of doxorubicin or 360 mg/m<sup>2</sup> of epirubicin were also eligible.

IXEMPRA v kombinaci s kapecitabinem statisticky (klinicky?) významně prodlužuje PFS v porovnání s kapecitabinem samotným

**Table 7: Efficacy of IXEMPRA in Combination with Capecitabine vs Capecitabine Alone – Intent-to-Treat Analysis**

<b>Efficacy Parameter</b>	<b>IXEMPRA with Capecitabine n=375</b>	<b>Capecitabine n=377</b>
PFS		
Number of events	242	256
Median (95% CI)	5.7 months (4.8 - 6.7)	4.1 months (3.1 - 4.3)
Hazard Ratio (95% CI)	0.69 (0.58 - 0.83)	
p-value <sup>c</sup> (Log rank)	<0.0001	
Objective Tumor Response Rate (95% CI)	34.7% (29.9 - 39.7)	14.3% (10.9 - 18.3)
p-value <sup>c</sup> (CMH) <sup>d</sup>	<0.0001	
Duration of Response, Median (95% CI)	6.4 months (5.6 - 7.1)	5.6 months (4.2 - 7.5)

<sup>a</sup> Patients were censored for PFS at the last date of tumor assessment prior to the start of subsequent therapy. In patients where independent review was not available PFS was censored at the randomization date.

<sup>b</sup> For the hazard ratio, a value less than 1.00 favors combination treatment, CI adjusted for interim analysis.

<sup>c</sup> Stratified by visceral metastasis in liver/lung, prior chemotherapy in metastatic setting, and anthracycline resistance.

<sup>d</sup> Cochran-Mantel-Haenszel test

ASCO 2007

Phase III trial of ixabepilone plus capecitabine compared to capecitabine alone in patients with metastatic breast cancer (mBC) previously treated or resistant to an anthracycline and resistant to taxanes.

Nemocné předléčené antracykliny a s definovanou resistencí na taxany: **ixabepilone 40 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny + kapecitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> 2x denně, D1-14** vs **kapecitabin 1250mg/m<sup>2</sup> 2x denně, D1-14**.

n=377, **mPFS** – dle hodnocení nezávislé komise **5,8 / 4,2** měs. (HR=0,75); **mPFS** – dle hodnocení řešitelů **5,3 / 3,8** měs.; **bez progresu po 12 týdnech 71 / 55 %**; **ORR** – dle hodnocení nezávislé komise **35 / 14 %**;  
Benefit kombinace potvrzen v řadě predefinovaných podskupin, vč. tripl. negativity a HER-2 pozitivita

Kombinace je účinnější než samotný kapecitabin a u těžce předléčené populace je bezpečná. Nabízí novou možnost léčby metastatického karcinomu prsu.

## Monotherapy

IXEMPRA was evaluated as a single agent in a multicenter single-arm study in 126 women with metastatic or locally advanced breast cancer. The study enrolled patients whose tumors had recurred or had progressed following two or more chemotherapy regimens including an anthracycline, a taxane, and capecitabine. Patients who had received a minimum cumulative dose of 240 mg/m<sup>2</sup> of doxorubicin or 360 mg/m<sup>2</sup> of epirubicin were also eligible. Tumor progression or recurrence were prospectively defined as follows:

- Disease progression while on therapy in the metastatic setting (defined as progression while on treatment or within 8 weeks of last dose),
- Recurrence within 6 months of the last dose in the adjuvant or neoadjuvant setting (only for anthracycline and taxane),
- HER2 positive patients must also have progressed during or after discontinuation of trastuzumab.

**Table 8: Efficacy of IXEMPRA in Metastatic and Locally Advanced Breast Cancer**

<b>Endpoint</b>	<b>Result</b>
Objective tumor response rate (95% CI)	
IRR Assessment <sup>a</sup> (n = 113)	12.4% (6.9 - 19.9)
Investigator Assessment (n = 126)	18.3% (11.9 - 26.1)
Time to response <sup>b</sup> (n = 14)	
Median, weeks (min - max)	6.1 (5 - 54.4)
Duration of response <sup>b</sup> (n = 14)	
Median, months (95% CI)	6.0 (5.0 - 7.6)

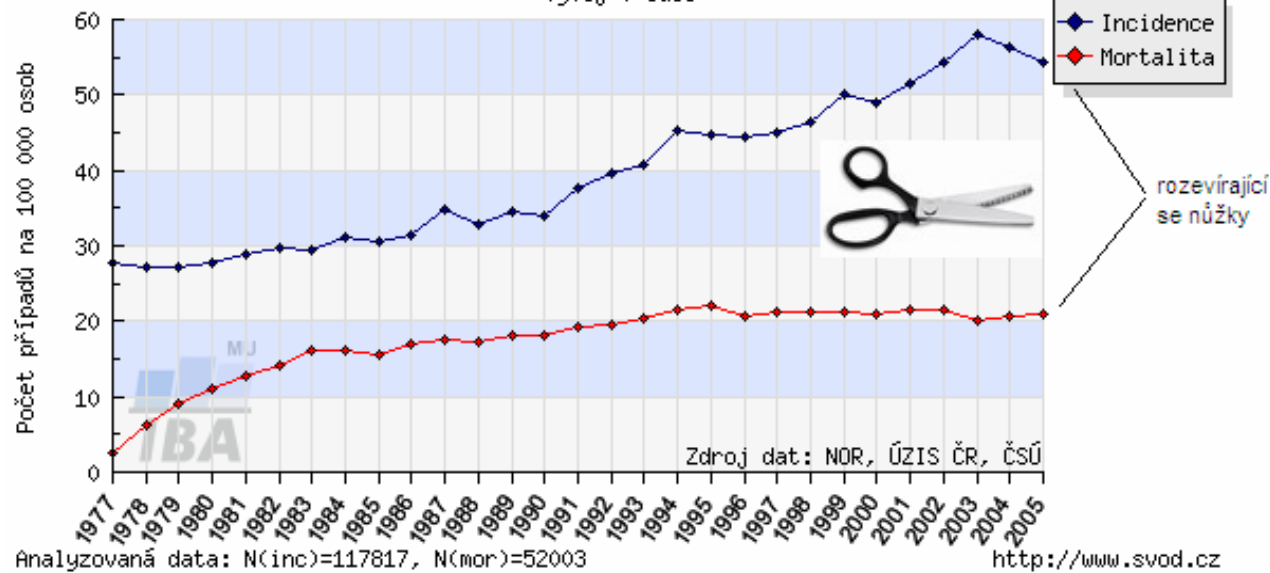
a All responses were partial.

b As assessed by IRR.

OS data prozatím nejsou k dispozici  
(full prescribing information – FDA oct. 2007)

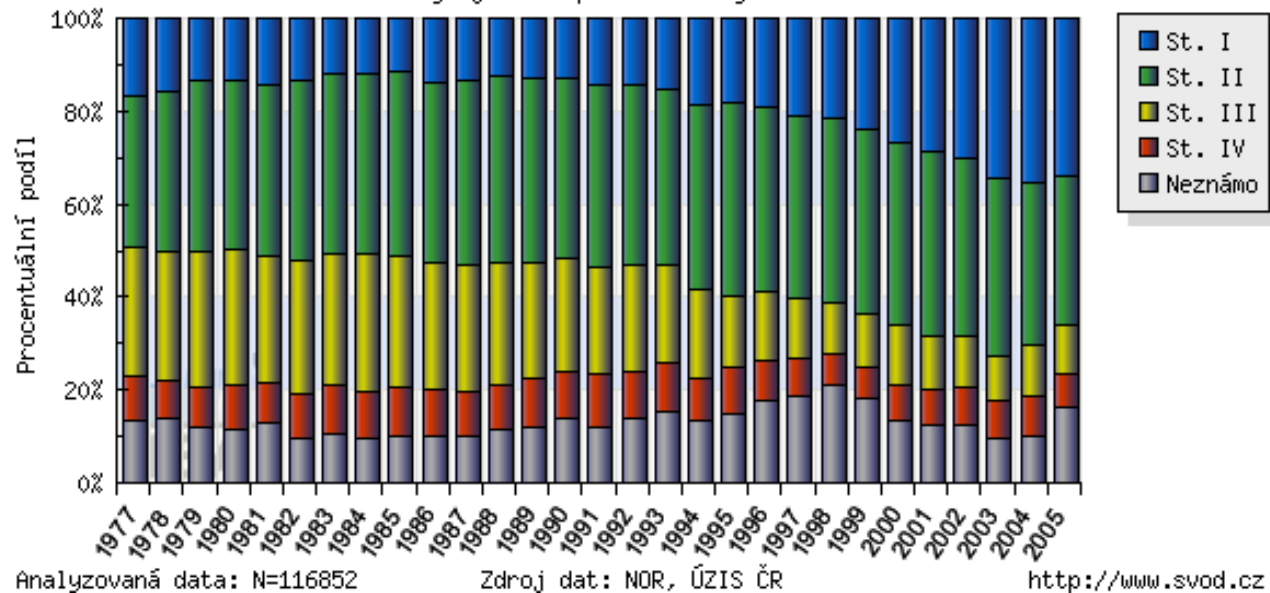
### C50 - ZN prsu

Vývoj v čase



### C50 - ZN prsu, ženy

vývoj zastoupení klinických stadií



K fenoménu rozevírajících se nůžek (k plateau fázi mortality křivky) přispívají nejenom nové „kurabilní“ modality mBC, ale také skriningový záchyt karcinomu prsu v časném stádiu nemoci

Děkuji Vám za pozornost