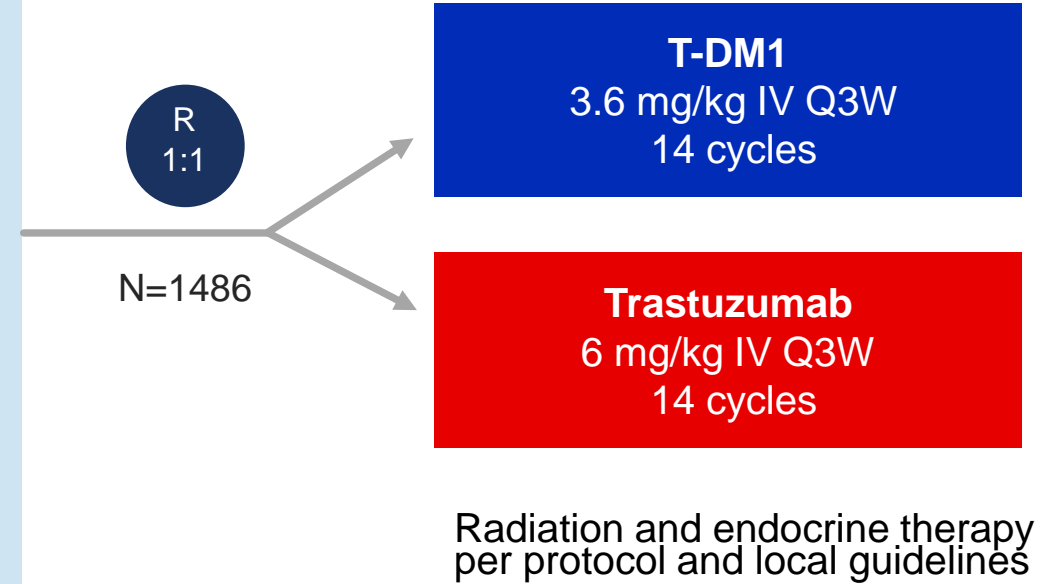


# **Kadcyla Safety and Dose Modification Guidelines in eBC and mBC**

# KATHERINE Study Design

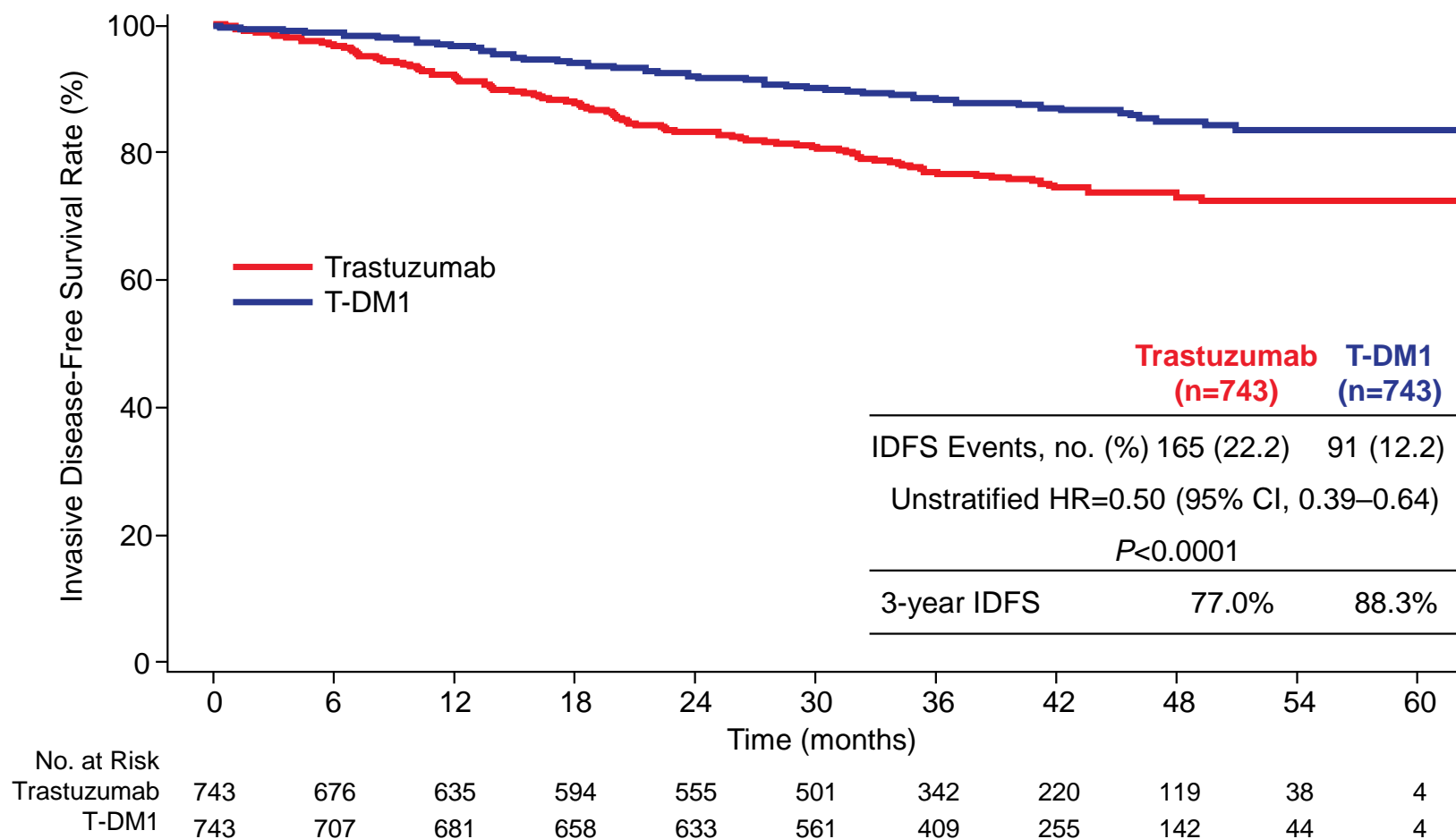
- cT1-4/N0-3/M0 at presentation (cT1a-b/N0 excluded)
- Centrally confirmed HER2-positive breast cancer
- Neoadjuvant therapy must have consisted of
  - Minimum of 6 cycles of chemotherapy
    - Minimum of 9 weeks of taxane
    - Anthracyclines and alkylating agents allowed
    - All chemotherapy prior to surgery
  - Minimum of 9 weeks of trastuzumab
    - Second HER2-targeted agent allowed
- Residual invasive tumor in breast or axillary nodes
- Randomization within 12 weeks of surgery



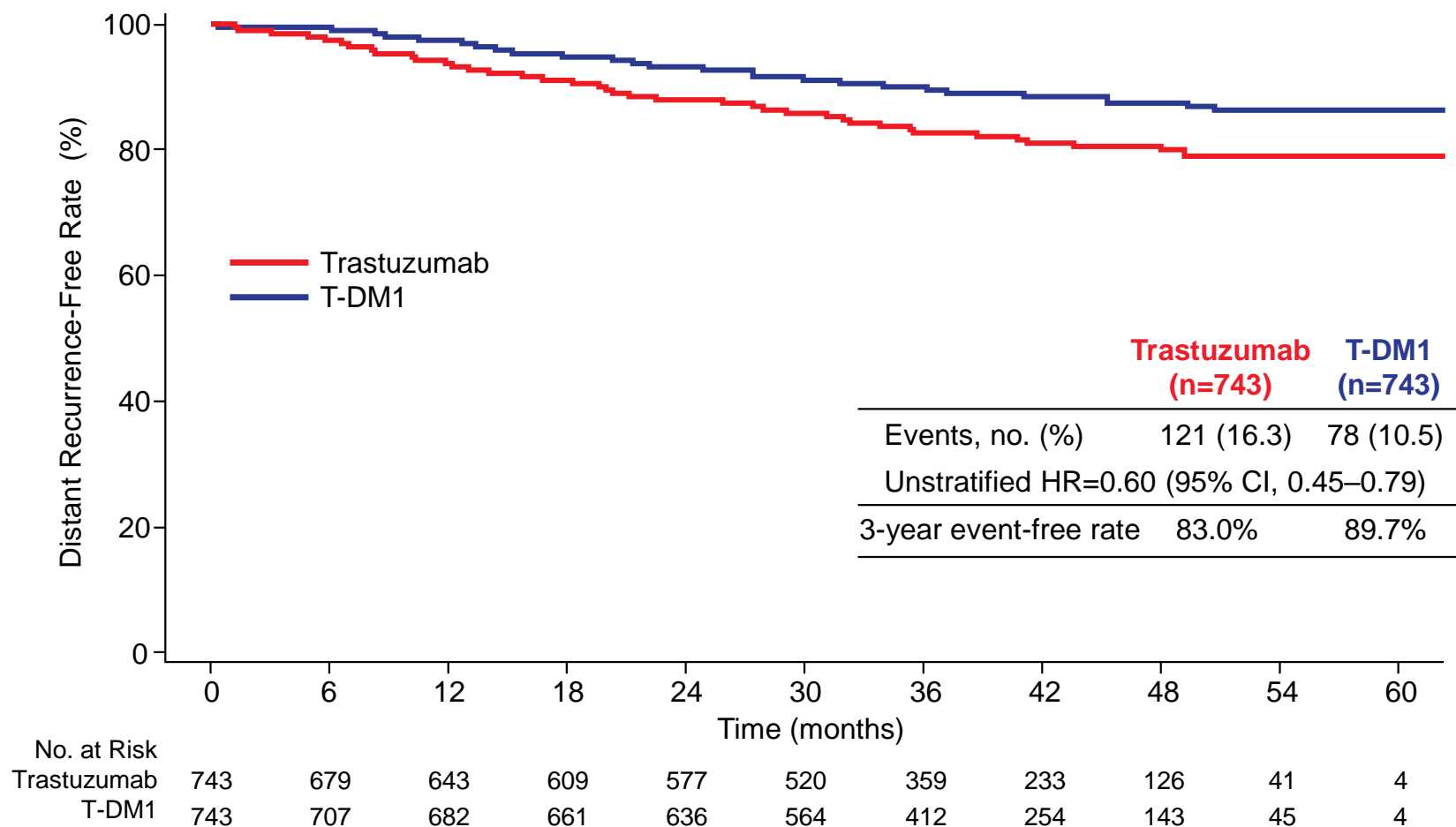
## Stratification factors:

- Clinical presentation: Inoperable (stage cT4 or cN2–3) vs operable (stages cT1-3N0-1)
- Hormone receptor: ER or PR positive vs ER negative and PR negative/unknown
- Preoperative therapy: Trastuzumab vs trastuzumab plus other HER2-targeted therapy
- Pathological nodal status after neoadjuvant therapy: Positive vs negative/not done

# Invasive Disease-Free Survival



# Distant Recurrence



# Safety Overview

	Trastuzumab n=720	T-DM1 n=740
<b>Number of patients with at least one , n (%)</b>		
Any AE	672 (93.3)	731 (98.8)
Grade 1 or 2 AEs	561 (77.9)	541 (73.1)
Grade $\geq 3$ AEs	111 (15.4)	190 (25.7)
Serious AEs	58 (8.1)	94 (12.7)
AE leading to treatment discontinuation	15 (2.1)	133 (18.0)
AE with fatal outcome <sup>^</sup>	0	1 (0.1)

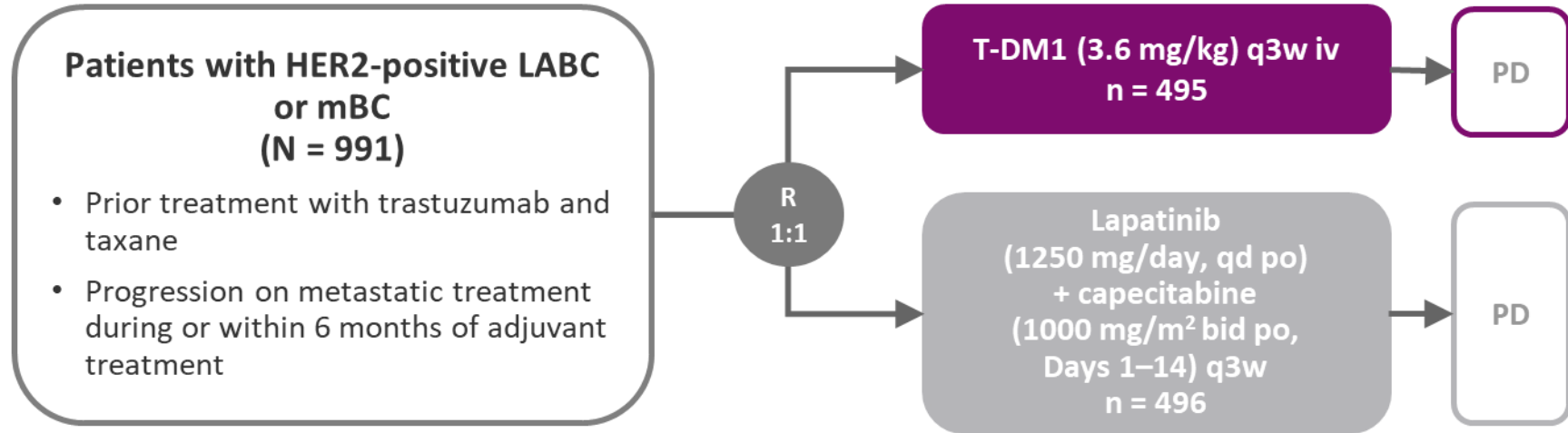
<sup>^</sup>Fatal AE was intracranial hemorrhage diagnosed after a fall with platelet count of 55,000.

Adapted from C.E.Geyer, SABCS 2018

## AEs Leading to Treatment Discontinuation ( $\geq 1\%$ Incidence Either Arm)

	Trastuzumab n=720	T-DM1 n=740
<b>Patients discontinuing due to adverse events</b>	15 (2.1%)	133 (18.0%)
Platelet count decreased	0	31 ( 4.2%)
Blood bilirubin increased	0	19 ( 2.6%)
Aspartate aminotransferase (AST) increased	0	12 (1.6%)
Alanine aminotransferase (ALT) increased	0	11 (1.5%)
Peripheral sensory neuropathy	0	11 (1.5%)
Ejection fraction decreased	10 (1.4%)	9 ( 1.2%)

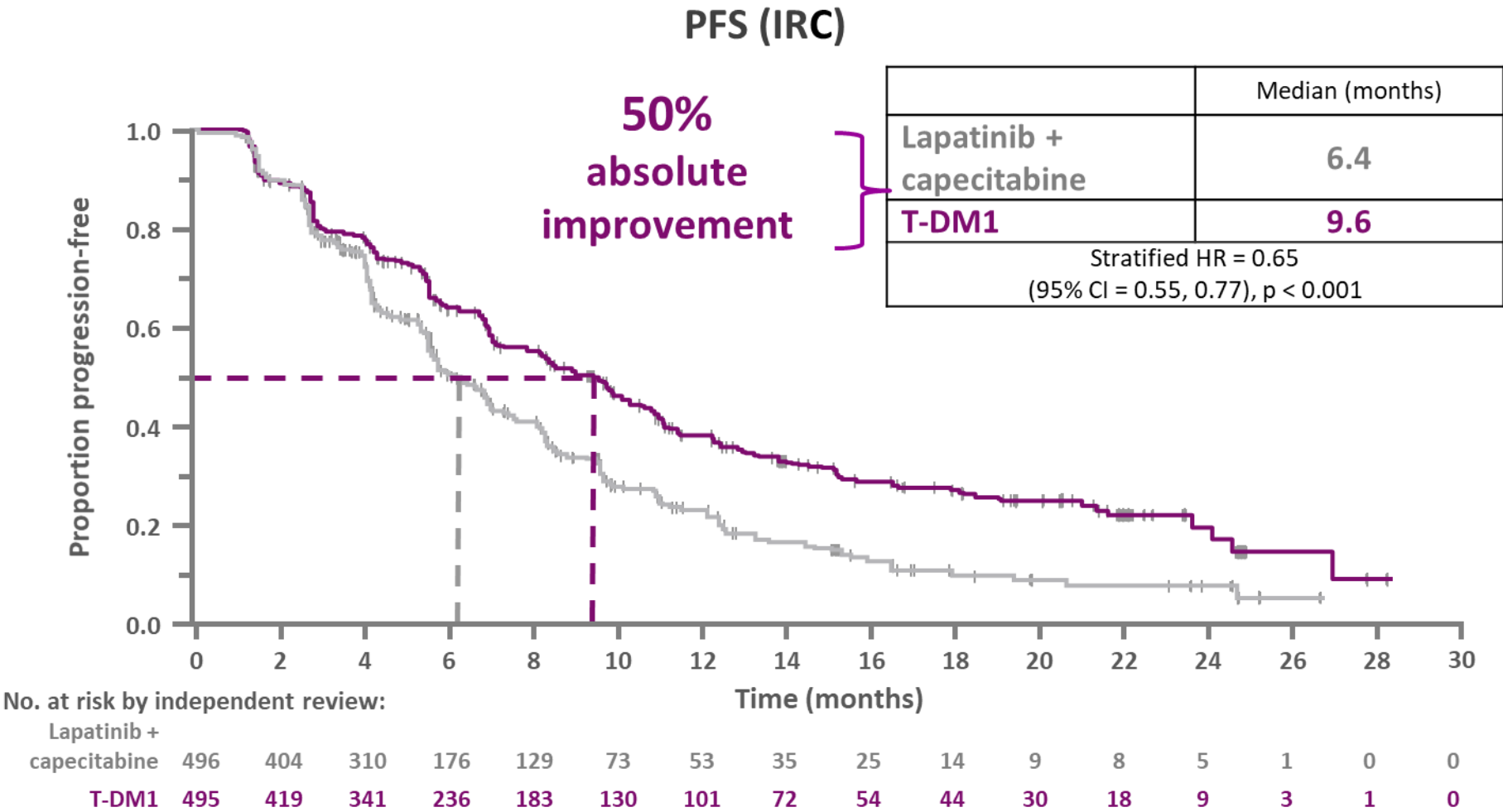
# EMILIA Study Design



## Study endpoints:

- *Primary endpoints:* PFS (IRC), OS and safety
- *Secondary endpoints:* included PFS (investigator-assessed), ORR (IRF), DoR and PRO (time to symptom progression)

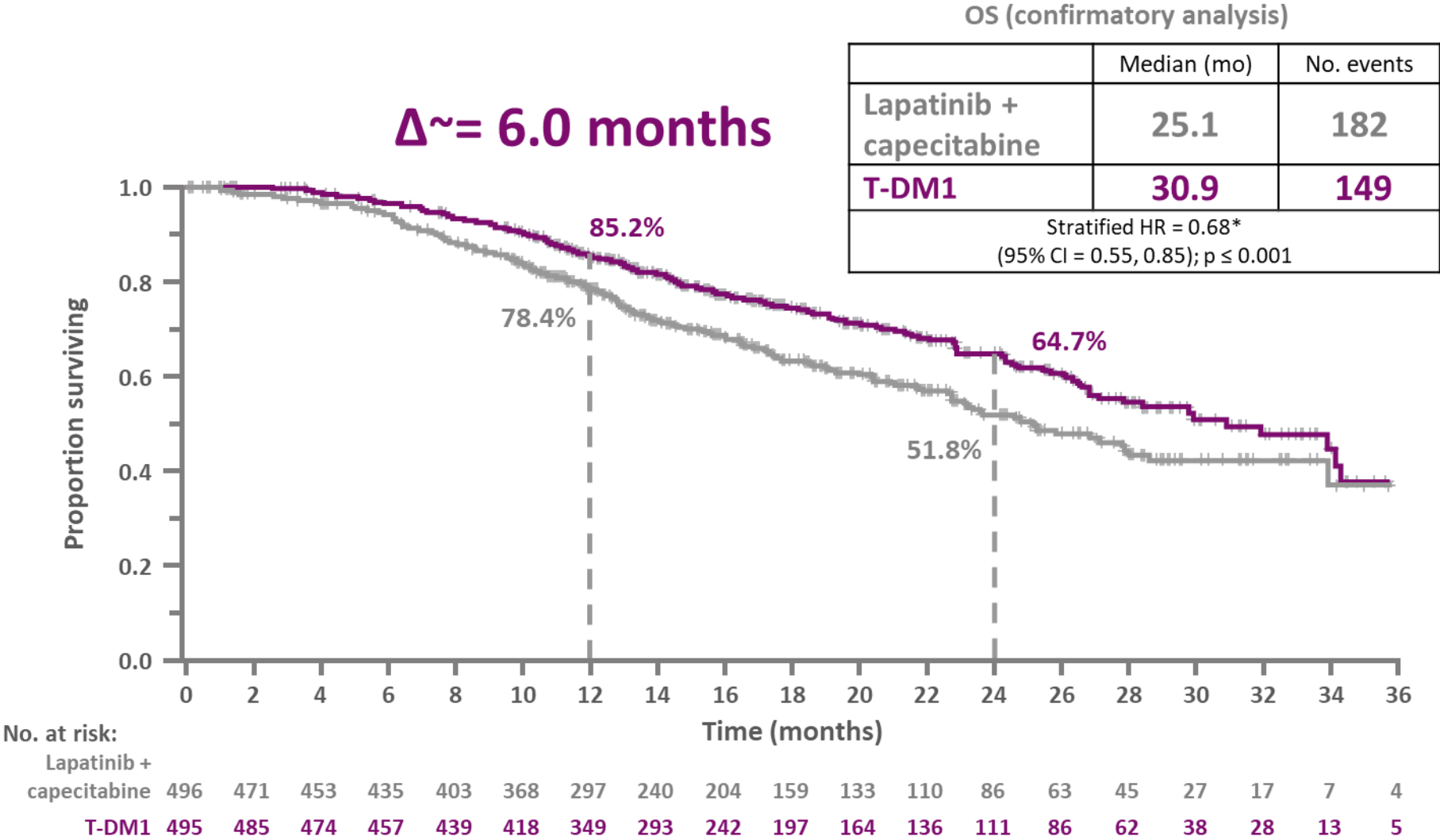
# T-DM1 improved PFS by 50%





# T-DM1 Extended median OS to nearly 31 months

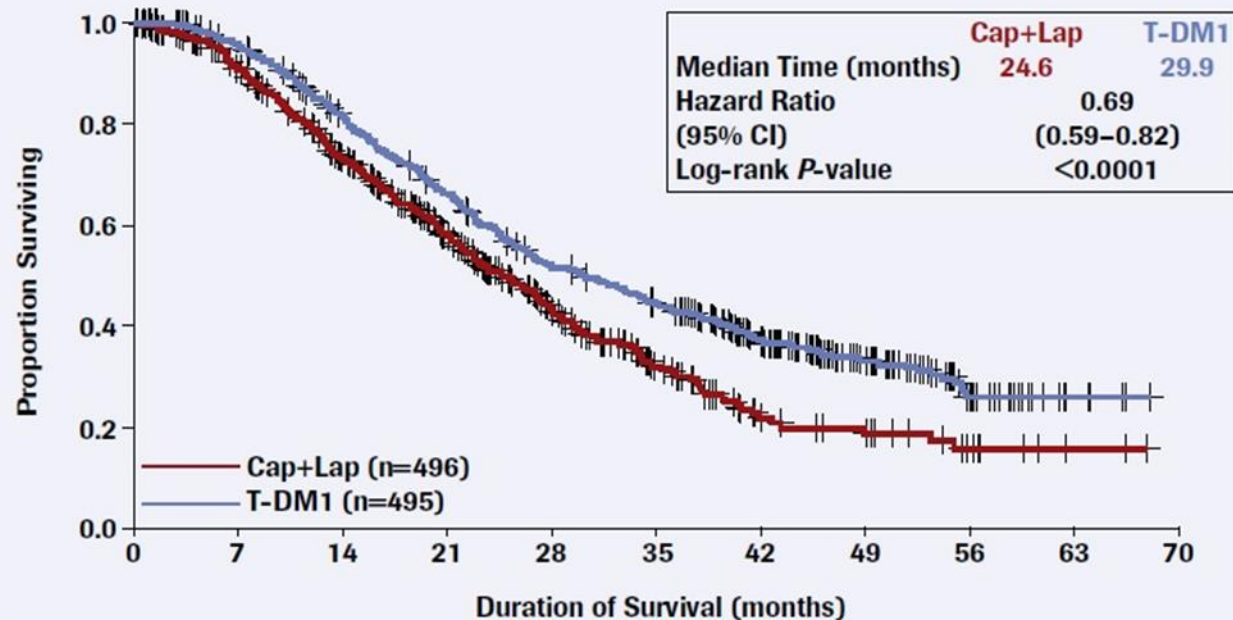
## Significantly extended OS by nearly 6 months



\* Efficacy stopping boundary p = 0.0037 or HR = 0.73  
 Verma S, et al. *N Engl J Med* 2012; **367**:1783–1791 (supplementary material available with the publication online).  
 Erratum, *N Engl J Med* 2013; **368**:2442.

# Final analysis of EMILIA – SABCS 2015

**Figure 4. Sensitivity analysis: Overall survival with crossover patients censored**



Number at Risk:

Cap+Lap

T-DM1

496	418	312	208	119	64	24	17	8	2	0
495	451	374	302	231	194	127	68	23	5	0

Cap+Lap, capecitabine plus lapatinib; CI, confidence interval; T-DM1, trastuzumab emtansine.

## Overview of Adverse Events

	Cap + Lap (n=488)	T-DM1 (n=490)
All-grade AE, n (%)	477 (97.7)	470 (95.9)
Grade ≥3 AE, n (%)	291 (60.0)	223 (48)
AEs leading to treatment discontinuation (for any study drug), n (%)	Cap: 53 (11) Lap: 42 (9)	49 (10)
AEs leading to dose reduction, n (%) <sup>a</sup>	Cap: 205 (42) Lap: 98 (20.1)	91 (18.6)
AEs leading to death on treatment, n (%) <sup>a</sup>	5 (1.0)	4 (0.8)
Cardiac dysfunction AEs, <sup>a</sup> n (%)		
All grades	15 (3.1)	9 (1.8)
Grade 3	3 (0.6)	1 (0.2)
LVEF <50% and ≥15-point decrease from baseline, % <sup>b</sup>	7 (1.6)	8 (1.7)

<sup>a</sup>Cap + Lap: CAD, multiorgan failure, coma, hydrocephalus, ARDS;

<sup>a</sup>T-DM1: metabolic encephalopathy, neutropenic sepsis, pneumonia, AML

<sup>b</sup>Evaluable pts: 445 (Cap + Lap); 481 (T-DM1).

07/08/2023  
Approved for Distribution

Verma et al, ESMO 2012

Blackwell et al, ASCO 2012

Diéras et al, Lancet Oncology 2017

## EMILIA study (2L mBC): Fewer grade $\geq 3$ AEs with Kadcylla compared with lapatinib + capecitabine

	Kadcyla (n = 490)		Lapatinib + capecitabine (n = 488)	
	Events of any grade	Grade $\geq 3$	Events of any grade	Grade $\geq 3$
<b>Any event, n (%)</b>	470 (95.9)	200 (40.8)	477 (97.7)	278 (57.0)
<b>Specific events, n (%)</b>				
Diarrhoea	114 (23.3)	8 (1.6)	389 (79.7)	101 (20.7)
PPE syndrome	6 (1.2)	0 (0)	283 (58.0)	80 (16.4)
Vomiting	93 (19.0)	4 (0.8)	143 (29.3)	22 (4.5)
Hypokalaemia	42 (8.6)	11 (2.2)	42 (8.6)	20 (4.1)
Neutropenia	29 (5.9)	10 (2.0)	42 (8.6)	21 (4.3)
Fatigue	172 (35.1)	12 (2.4)	136 (27.9)	17 (3.5)
Nausea	192 (39.2)	4 (0.8)	218 (44.7)	12 (2.5)
Anaemia	51 (10.4)	13 (2.7)	39 (8.0)	8 (1.6)
Mucosal inflammation	33 (6.7)	1 (0.2)	93 (19.1)	11 (2.3)
Elevated ALT	83 (16.9)	14 (2.9)	43 (8.8)	7 (1.4)
Elevated AST	110 (22.4)	21 (4.3)	46 (9.4)	4 (0.8)
Thrombocytopenia	137 (28.0)	63 (12.9)	12 (2.5)	1 (0.2)

PPE, palmar-plantar erythrodysesthesia.

Verma S, et al. *N Engl J Med* 2012; **367**:1783–1791.

## **EMILIA: Adverse events of special interest can generally be managed by dose modification in the majority of patients<sup>1</sup>**

### **Thrombocytopenia**

- For most patients, first occurrence of grade 3–4 thrombocytopenia reported during first two cycles of Kadcyla
- With appropriate dose modifications, the majority of patients continued treatment

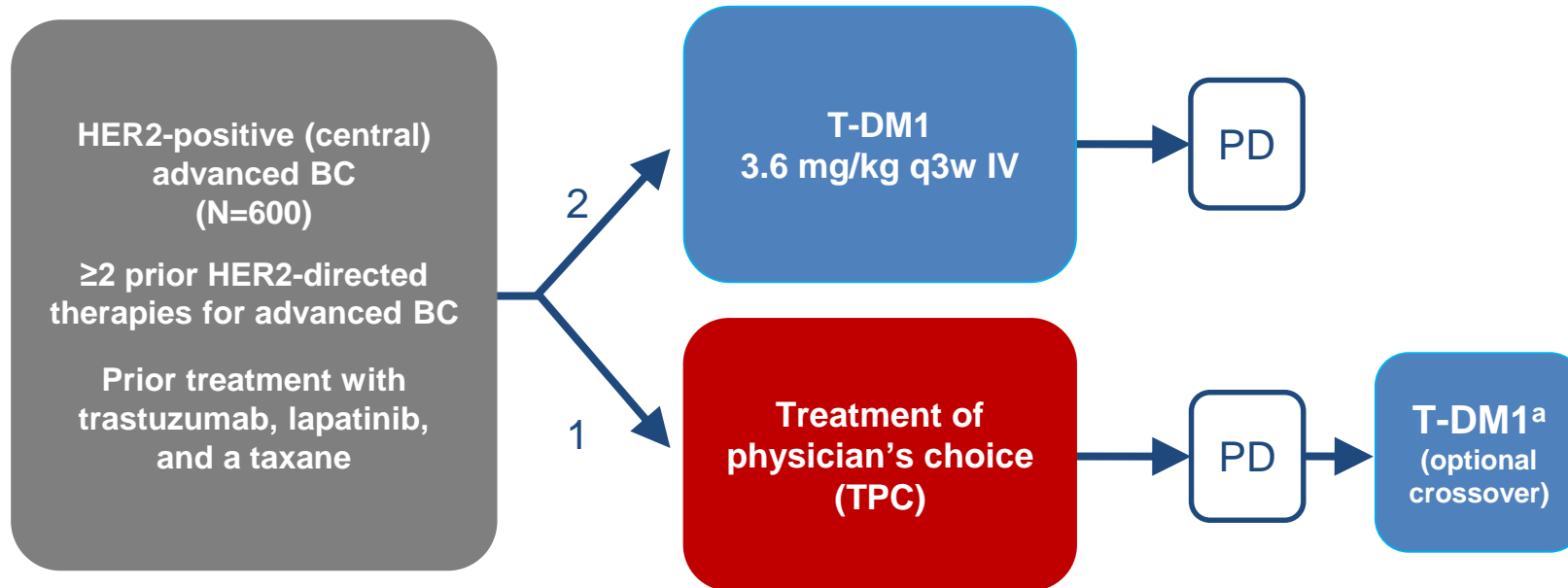
### **Hepatotoxicity**

- Hyperbilirubinemia (any grade) were more frequent with lapatinib + capecitabine than with Kadcyla (8.2% vs. 1.2%)
- With appropriate dose modifications, most patients with grade 3–4 serum ALT elevations continued treatment

### **Left ventricular ejection fraction**

- LVEF of  $\geq 45\%$  maintained in the majority of patients
- Three patients in each study arm had a decrease from baseline to  $< 40\%$
- 1.7% of patients receiving Kadcyla and 1.6% of patients receiving lapatinib + capecitabine had an ejection fraction of  $< 50\%$  and at least 15% below baseline

# TH3RESA Study Schema



**Stratification factors:** World region, number of prior regimens for advanced BC, presence of visceral disease

**Co-primary endpoints:** PFS by investigator and OS

**Key secondary endpoints:** ORR by investigator and safety

<sup>a</sup>First patient in: Sept, 2011. Study amended: Sept, 2012 following EMILIA 2nd interim OS results to allow patients in the TPC arm to receive T-DM1 after documented PD.

# Treatment of Physician's Choice Regimen

TPC treatment regimen	TPC (n=184 <sup>a</sup> )
<b>Combination with HER2-directed agent, %</b>	<b>83.2</b>
Chemotherapy <sup>b</sup> + trastuzumab	68.5
Lapatinib + trastuzumab	10.3
Hormonal therapy + trastuzumab	1.6
Chemotherapy <sup>b</sup> + lapatinib	2.7
	<b>Trastuzumab-containing 80.4</b>
<b>Single-agent chemotherapy,<sup>b</sup> %</b>	<b>16.8</b>

<sup>a</sup>Includes patients who received study treatment. Excludes one patient who was randomized to the TPC arm but received two cycles of T-DM1 by mistake.

<sup>b</sup>The most common chemotherapy agents used were vinorelbine, gemcitabine, eribulin, paclitaxel, and docetaxel.

# Patient Disposition and Post-Progression Therapy

	TPC (n=198)	T-DM1 (n=404)
<b>Discontinued study, %</b>	<b>79.3</b>	<b>67.1</b>
<b>Reasons for study discontinuation, %</b>		
Death	59.1	54.7
Withdrawal by patient	15.7	8.2
Physician's decision	2.0	0.7
Other	2.5	3.5
<b>Post-progression therapy,<sup>a</sup> %</b>		
Any		
<u>HER2-directed</u>	62.6	46.8
<b>T-DM1 as crossover treatment</b>	57.1	33.9
T-DM1 as non-study treatment	44.9	n/a
Other	6.6	1.2
Chemotherapy	26.3	33.7
Hormonal	34.3	42.1
Other	7.6	10.1
	3.0	5.2

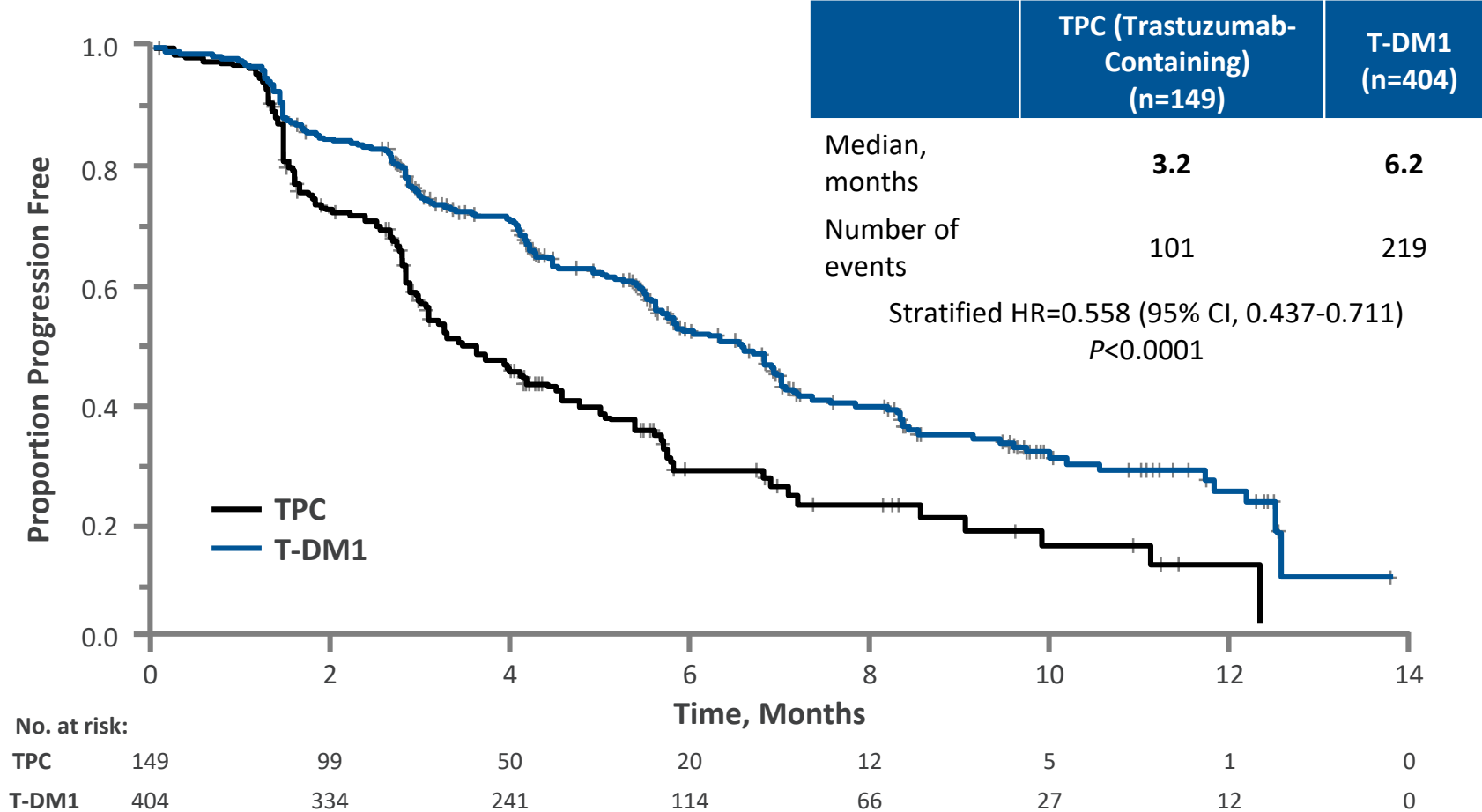
07/08/2023

Approved for Distribution

This presentation is the intellectual property of Hans Wildiers.  
Contact him at [hans.wildiers@uzleuven.be](mailto:hans.wildiers@uzleuven.be) for permission to reprint and/or distribute.



# TH3RESA - Progression-Free Survival (PFS) for Patients Treated With Trastuzumab-Containing Regimens



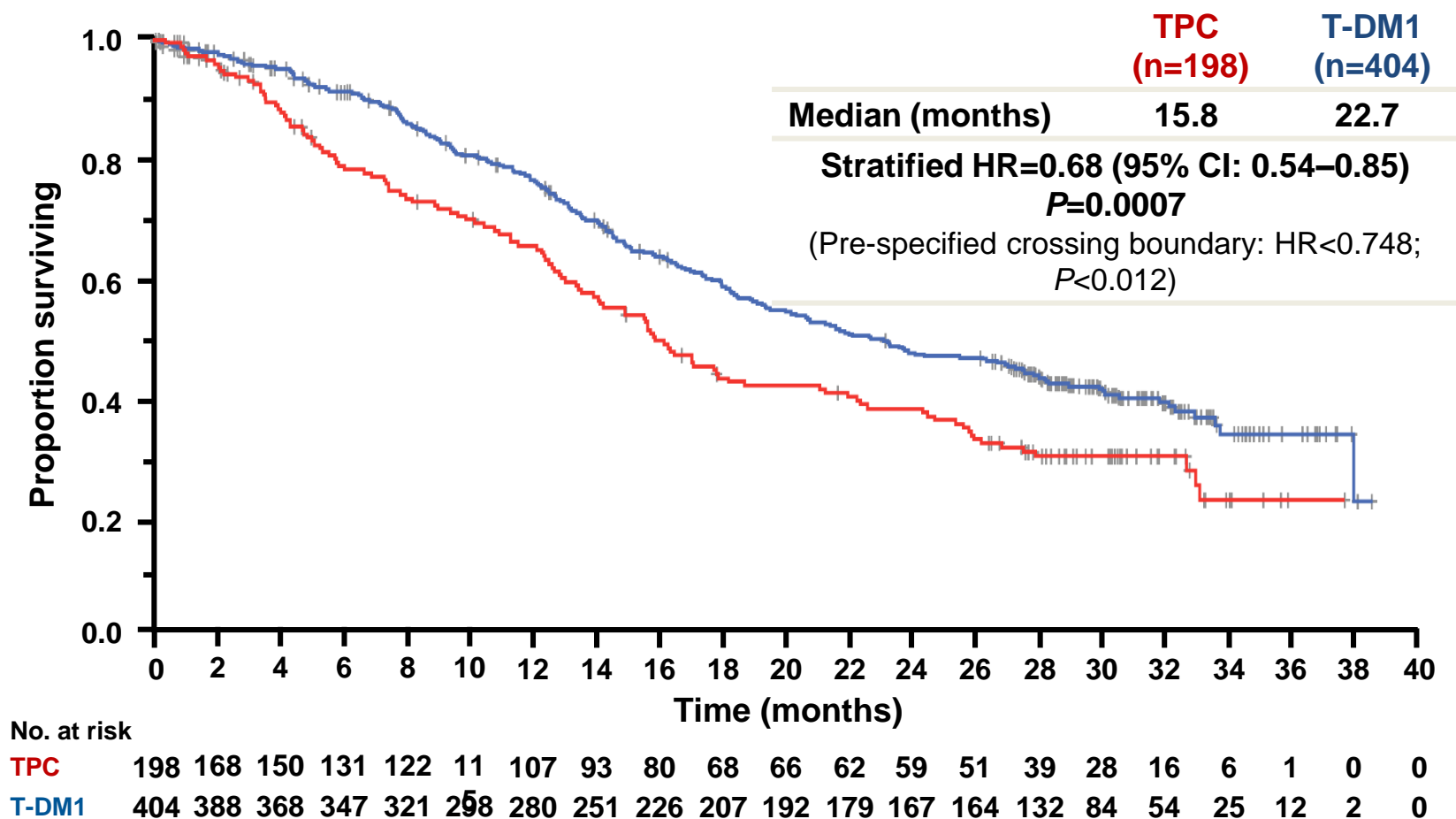
Unstratified HR=0.54 (*P*<0.0001)

TPC=treatment of physician's choice

Wildiers H, et al. Presented at: ESMO. 2013 (abstr LBA15).

\*Genentech/Roche Sponsored Study

# Final OS Analysis



Lancet Oncology 2017;Jun;18(6),743-754

07/08/2023  
Approved for Distribution

This presentation is the intellectual property of Hans Wildiers.  
Contact him at [hans.wildiers@uzleuven.be](mailto:hans.wildiers@uzleuven.be) for permission to reprint and/or distribute.

# Conclusions

- T-DM1 demonstrated a clinically meaningful and statistically significant improvement in OS compared to TPC in patients with HER2-positive MBC previously treated with taxane, trastuzumab, and lapatinib
  - Median OS improved by **6.9 months** from 15.8 months (TPC) to 22.7 months (T-DM1)
  - Stratified HR=0.68,  $P=0.0007$
  - Survival benefit despite substantial crossover
  - ~80% of patients in TPC arm received trastuzumab-containing regimens
- Despite longer treatment duration relative to control, T-DM1 had a favorable safety profile which was consistent with prior studies
- These data further solidify the role of T-DM1 in the treatment of previously treated HER2-positive advanced breast cancer

## TH3RESA (3L+ mBC): The incidence of AEs grade $\geq 3$ was lower with Kadcylla compared with TPC

- AEs grade  $\geq 3$  occurred in 47% of patients (87/184) receiving TPC and 40% of patients (161/403) receiving Kadcylla

Event, n (%)	Kadcyla (n = 403)		TPC (n = 184)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Fatigue	9 (2)	0	5 (3)	0
Diarrhoea	3 (1)	0	8 (4)	0
Asthenia	4 (1)	0	6 (3)	0
Abdominal pain	5 (1)	0	5 (3)	0
Dyspnoea	10 (2)	0	7 (4)	0
Anaemia	12 (3)	2 (<1)	5 (3)	1 (1)
Neutropenia	7 (2)	3 (1)	20 (11)	9 (5)
AST increased	10 (2)	0	5 (3)	0
ALT increased	6 (2)	0	4 (2)	0
Leukopenia	2 (<1)	0	4 (2)	1 (1)
Cellulitis	2 (<1)	0	4 (2)	0
Thrombocytopenia	19 (5)	5 (1)	4 (2)	1 (1)
Febrile neutropenia	0	1 (<1)	5 (3)	2 (1)

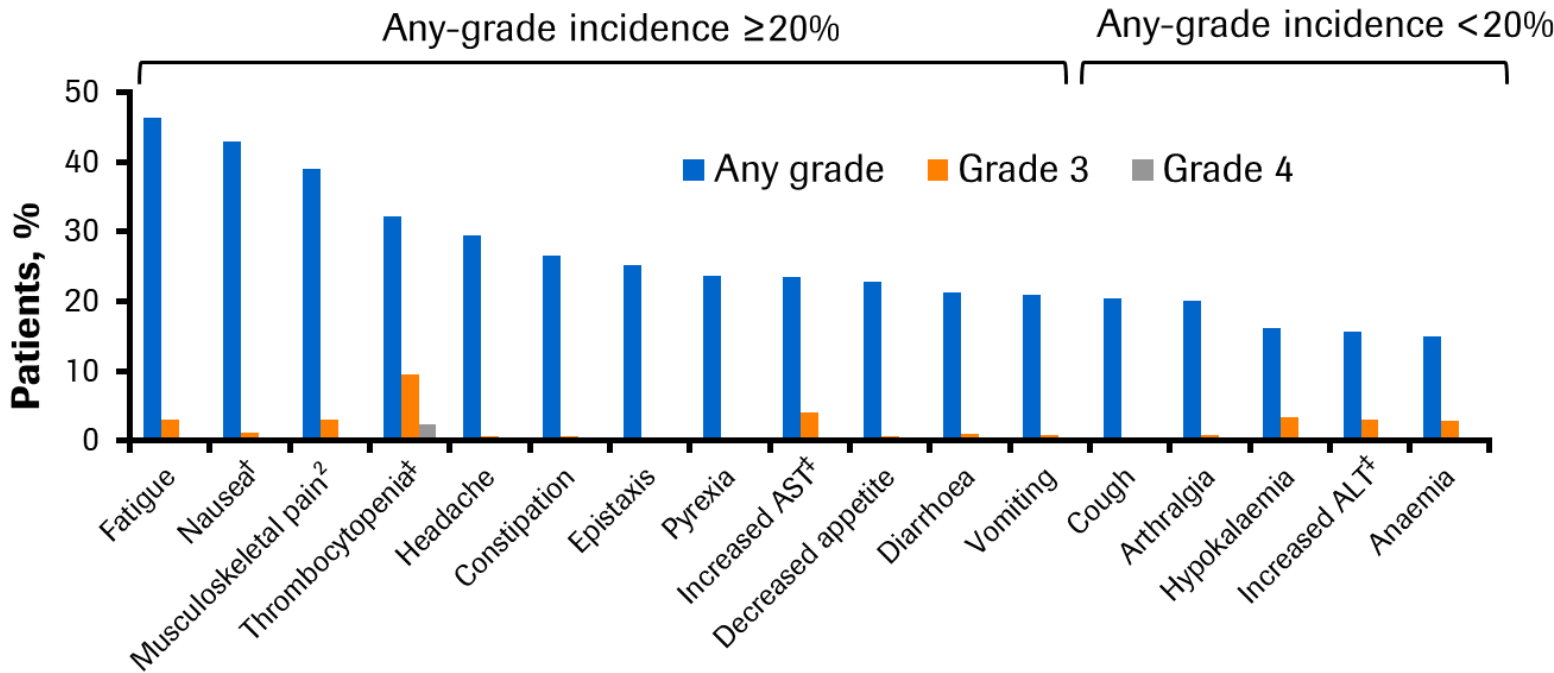
TPC, treatment of physician's choice.

Krop IE, et al. *Lancet Oncol* 2017; **18**:743–754.

Trastuzumab Emtansine in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer: An Integrated Safety Analysis

Véronique Diéras, Nadia Harbeck, G. Thomas Budd, Joel K. Greenson, Alice E. Guardino, Meghna Samant, Nataliya Chernyukhin, Melanie C. Smitt, and Ian E. Krop

Pooled safety data of Kadcyla in patients with HER2-positive mBC<sup>1\*</sup>



\* Data included from six studies and an extension study: EMILIA (BO21977), TDM3569g, TDM4258g, TDM4374g, BO21976 (TDM4450g), TDM4688g and BO25430 (TDM4529g). N = 884.

† Grade ≥3 adverse drug reactions<sup>2</sup>

<sup>2</sup> Evidence for a cumulative effect of T-DM1 during treatment<sup>2</sup>

AE, adverse event; ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase.

# Cases of ILD/pneumonitis are infrequent with Kadcyła

## Incidence of ILD/pneumonitis with Kadcyła in key studies

mBC				eBC
EMILIA <sup>1</sup>	TH3RESA <sup>4</sup>	KAMILLA <sup>5</sup>	Pooled safety analysis <sup>6*</sup>	KATHERINE <sup>2,7</sup>
<p>In 490 patients treated with kadcyła, the overall incidence of pneumonitis was 1.2%<sup>2</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>One (0.2%) patient had grade ≥3 pneumonitis<sup>3</sup></li> </ul>	<p>In 403 patients treated with kadcyła:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pneumonitis grade 1–2 was reported in two (0.5%) patients</li> <li>No grade 3–4 events</li> <li>One (0.2%) patient had grade 5 pneumonitis</li> </ul>	<p>In 2002 patients treated with Kadcyła:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade ≥3 pneumonitis-related AEs occurred in nine patients (0.4%), including four (0.2%) patients with grade 5 events (pneumonitis, n = 2; ILD, n = 1; pulmonary fibrosis, n = 1)</li> </ul>	<p>In 884 patients treated with kadcyła:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pneumonitis-related AEs<sup>†</sup> were reported in 1.1% of patients</li> <li>Of 10 reported events: <ul style="list-style-type: none"> <li>grade 1 (n = 1)</li> <li>grade 2 (n = 6)</li> <li>grade 3 (n = 1)</li> <li>grade 4 (n = 1)</li> <li>grade 5 (n = 1)<sup>‡</sup></li> </ul> </li> </ul>	<p>In 740 patients treated with kadcyła:<sup>§</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pneumonitis was reported in eight (1.1%) patients<sup>2,7</sup></li> <li>There was one case of grade 3 pneumonitis<sup>2</sup></li> </ul>

\* Data included from six studies and an extension study: EMILIA (BO21977), TDM3569g, TDM4258g, TDM4374g, BO21976 (TDM4450g), TDM4688g and BO25430 (TDM4529g).

<sup>†</sup> Included pneumonitis, interstitial lung disease, acute respiratory distress syndrome, lung infiltration and organising pneumonia.

<sup>‡</sup> The fatal event occurred >30 days after the last Kadcyła dose and 14 days after beginning treatment with trastuzumab and protein-bound paclitaxel.

<sup>§</sup> Safety population of 740 patients

07/08/2023

Approved for Distribution

# The incidence of grade 3 diarrhoea with Kadcyla was <2% in key clinical studies

Incidence of diarrhoea with Kadcyla in key studies				
mBC				eBC
EMILIA <sup>1</sup>	TH3RESA <sup>2</sup>	KAMILLA <sup>3</sup>	Pooled safety analysis <sup>4*</sup>	KATHERINE <sup>5</sup>
<p>Among 490 patients treated with Kadcyla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>All-grade diarrhoea was reported in 114 (23.3%) patients</li> <li><b>8 (1.6%) patients had grade ≥3 diarrhoea</b></li> </ul>	<p>Among 403 patients treated with Kadcyla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>48 (11.9%) had grade 1–2 diarrhoea</li> <li><b>3 (0.7%) had grade 3 diarrhoea</b></li> <li><b>No cases of grade 4 diarrhoea</b></li> </ul>	<p>Among 2002 patients treated with Kadcyla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>All-grade diarrhoea was reported in 254 (12.7%) patients</li> <li><b>16 (0.8%) of patients had grade ≥3 diarrhoea</b></li> </ul>	<p>Among 2002 patients treated with Kadcyla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>All-grade diarrhoea was reported in 188 (21.3%) patients</li> <li><b>9 (1.0%) patients had grade 3 diarrhoea</b></li> <li><b>No cases of grade 4 diarrhoea</b></li> </ul>	<p>In 740 patients treated with kadcyla:<sup>†</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>All-grade diarrhoea was reported in 91 (12.3%) patients</li> <li><b>6 (0.8%) patients experienced grade 3 diarrhoea, and there were no grade 4 cases</b></li> </ul>

\* Data included from six studies and an extension study: EMILIA (BO21977), TDM3569g, TDM4258g, TDM4374g, BO21976 (TDM4450g), TDM4688g and BO25430 (TDM4529g).

<sup>†</sup> Safety population of 740 patients.

eBC, early breast cancer; mBC, metastatic breast cancer.

1. Verma S, *et al. N Engl J Med* 2012; **367**:1783–1791; 2. Krop IE, *et al. Lancet Oncol* 2017; **18**:743–754 (suppl appendix content); 3. Montemurro F, *et al. Eur J Cancer* 2019; **109**:92–102; 4. Diéras V, *et al. J Clin Oncol* 2014; **32**:2750–2757; 5. von Minckwitz G, *et al. N Engl J Med* 2019; **380**:617–628;

# אופן מתן קדסיילה

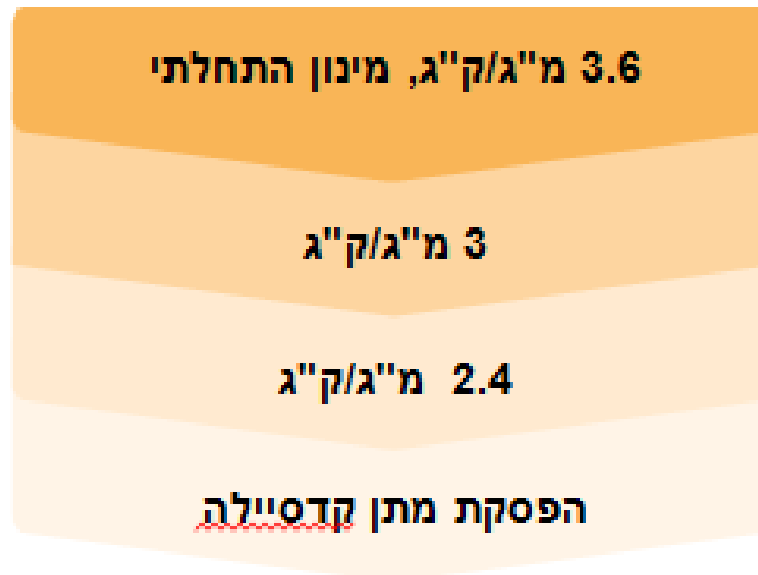
- יש לתת את התרופה בעירוני תוך ורידי במינון 3.6 מ"ג /ק"ג מידי 3 שבועות
- אין לתת אותה ב- push או ב- bolus.
- אין צורך במנת ההעמסה או במתן פרה -מדיקציה לפני הטיפול





# דרגות להפחתת מינון קדסיילה

- יש לתת את התרופה בעירוי תוך ורידי במינון 3.6 מ"ג /ק"ג מידי 3 שבועות
- הורדת המינון מתבצעת במדרגות של 0.6 מ"ג/ק"ג.
- ניתן לבצע שתי הורדות מינון לכל היותר טרם הפסקת הטיפול.
- לאחר הפחתת מינון קדסיילה , אין להעלות מינון חזרה.



# הנחיות לשינוי מינון קדסיילה בסרטן שד גרורתי

הפרעה בתפקודי כבד		
עליית אנזימי כבד (AST / ALT)		
דרגת חומרה 2 ( $> 2.5$ to $\leq 5 \times \text{ULN}$ )	דרגת חומרה 3 ( $> 5$ to $\leq 20 \times \text{ULN}$ )	דרגת חומרה 4 ( $> 20 \times \text{ULN}$ )
יש להמשיך באותו מינון של קדסיילה	יש להשהות את הטיפול עם קדסיילה עד לירידת רמת האנזימים לערך $\geq 5 \times \text{ULN}$ ולאחר מכן לחדש את הטיפול במינון נמוך בדרגה אחת.	יש להפסיק טיפול עם קדסיילה
עליית רמת בילירובין (Total bilirubin)		
דרגת חומרה 2 ( $> 1.5$ to $\leq 3 \times \text{ULN}$ )	דרגת חומרה 3 ( $> 3$ to $\leq 10 \times \text{ULN}$ )	דרגת חומרה 4 ( $> 10 \times \text{ULN}$ )
יש להשהות את הטיפול עם קדסיילה עד לירידת רמת הבילירובין לערך $\geq 1.5 \times \text{ULN}$ ולאחר מכן לחדש את הטיפול באותו המינון.	יש להשהות את הטיפול עם קדסיילה עד לירידת רמת הבילירובין לערך $\geq 1.5 \times \text{ULN}$ ולאחר מכן לחדש את הטיפול במינון נמוך בדרגה אחת.	יש להפסיק טיפול עם קדסיילה.
עלייה בו זמנית של רמת בילירובין ושל אנזימי כבד (AST/ALT)		
AST/ALT $> 3 \times \text{ULN}$ וגם total Bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$		
יש להפסיק טיפול עם קדסיילה לצמיתות		
AST=aspartate aminotransferase; ALT=alanine aminotransferase; ULN=upper limit of normal		

07/08/2023

Approved for Distribution

# הנחיות לשינוי מינון קדסיילה בסרטן שד גרורתי

ירידה במספר הטסיות	
דרגת חומרה 4	דרגת חומרה 3
$< 25,000/\text{mm}^3$	$25,000/\text{mm}^3$ to $< 50,000/\text{mm}^3$
יש להשהות טיפול עם קדסיילה עד להתאוששות רמת הטסיות לדרגה 1 או לרמה תקינה ( $75,000/\text{mm}^3$ טסיות ומעלה). לאחר מכן יש לחדש את הטיפול במינון נמוך בדרגה אחת.	יש להשהות טיפול עם קדסיילה עד עליית רמת הטסיות לדרגה 1 או לרמה תקינה ( $75,000/\text{mm}^3$ טסיות ומעלה). לאחר מכן יש לחדש את הטיפול באותו המינון.

# הנחיות לשינוי מינון קדסיילה בסרטן שד גרורתי

הפרעה בתפקוד הלבבי של חדר שמאל (LVEF)			
LVEF < 40%	LVEF 40% to < 45% וירידה מוחלטת של 10% ומעלה מערכי הבסיס	LVEF 40% to ≤ 45% וירידה מוחלטת של פחות מ-10% מערכי הבסיס	LVEF > 45%
<ul style="list-style-type: none"><li>יש להשהות את הטיפול עם קדסיילה</li><li>יש לחזור על הערכת LVEF תוך 3 שבועות</li><li>במידה ו-LVEF עדיין מתחת ל-40% בבדיקה החוזרת יש להפסיק מתן קדסיילה</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>יש להשהות את הטיפול עם קדסיילה</li><li>יש לחזור על הערכת LVEF תוך 3 שבועות</li><li>במידה ו-LVEF לא השתפר לירידה מוחלטת של פחות מ-10% מערכי הבסיס יש להפסיק מתן קדסיילה</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>יש להמשיך טיפול עם קדסיילה</li><li>יש לחזור על הערכת LVEF תוך 3 שבועות</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>יש להמשיך טיפול עם קדסיילה</li></ul>
אי ספיקת לב - HF			
CHF סימפטומטי			
יש להפסיק טיפול עם קדסיילה			
HF=heart failure; CHF = congestive heart failure; LVEF = left ventricular ejection fraction.			

07/08/2023

Approved for Distribution

# הנחיות לשינוי מינון קדסיילה בסרטן שד גרורתי

## נוירופתיה פריפרית

יש להשהות טיפול עם קדסיילה במטופלים עם נוירופתיה פריפרית בדרגה 3 או 4 עד לשיפור לדרגה  $\geq 2$ . בעת חידוש הטיפול ניתן לשקול הפחתת מינון בדרגה אחת.

# הנחיות לשינוי מינון קדסיילה בסרטן שד מוקדם

ירידה במספר הטסיות	
דרגת חומרה 2-3 ביום המתוכנן לטיפול	דרגת חומרה 4 בכל זמן
25,000/mm <sup>3</sup> to < 75,000/mm <sup>3</sup>	< 25,000/mm <sup>3</sup>
יש להשהות טיפול עם קדסיילה עד עליית רמת הטסיות לדרגה 1 או לרמה תקינה (75,000/mm <sup>3</sup> טסיות ומעלה). לאחר מכן יש לחדש את הטיפול באותו המינון.  במידה ונדרשים 2 עיכובים במתן בעקבות טרומבוציטופניה, יש לשקול הפחתת מינון בדרגה אחת.	יש להשהות טיפול עם קדסיילה עד לעליית רמת הטסיות לדרגה 1 או לרמה תקינה (75,000/mm <sup>3</sup> טסיות ומעלה). לאחר מכן יש לחדש את הטיפול במינון נמוך בדרגה אחת.

# הנחיות לשינוי מינון קדסיילה בסרטן שד מוקדם

הפרעה בתפקודי כבד		
עליית אנזימי כבד Alanine Transaminase (ALT)		
דרגת חומרה 4 ( $> 20 \times \text{ULN}$ ) בכל זמן	דרגת חומרה 2-3 ( $> 3 \text{ to } \leq 20 \times \text{ULN}$ ) ביום המתוכנן למתן טיפול	
יש להפסיק טיפול עם קדסיילה.	יש להשהות את הטיפול עם קדסיילה עד לירידת רמת ALT לערך $\geq 3 \times \text{ULN}$ ולאחר מכן לחדש את הטיפול במינון נמוך בדרגה אחת.	
עליית אנזימי כבד Increased Aspartate Transaminase (AST)		
דרגת חומרה 4 ( $> 20 \times \text{ULN}$ ) בכל זמן	דרגת חומרה 3 ( $> 5 \text{ to } \leq 20 \times \text{ULN}$ ) ביום המתוכנן למתן טיפול	דרגת חומרה 2 ( $> 3 \text{ to } \leq 5 \times \text{ULN}$ ) ביום המתוכנן למתן טיפול
יש להפסיק טיפול עם קדסיילה.	יש להשהות את הטיפול עם קדסיילה עד לירידת רמת AST לערך $\geq 3 \times \text{ULN}$ ולאחר מכן לחדש את הטיפול במינון נמוך בדרגה אחת.	יש להשהות את הטיפול עם קדסיילה עד לירידת רמת AST לערך $\geq 3 \times \text{ULN}$ ולאחר מכן לחדש את הטיפול באותו המינון.
עליית רמת בילירובין (Total bilirubin)		
TBILI ( $> 2 \times \text{ULN}$ ) בכל זמן	TBILI ( $> 1 \text{ to } \leq 2 \times \text{ULN}$ ) ביום המתוכנן למתן טיפול	
יש להפסיק טיפול עם קדסיילה.	יש להשהות את הטיפול עם קדסיילה עד לירידת רמת TBILI לערך $\geq 1 \times \text{ULN}$ ולאחר מכן לחדש את הטיפול במינון נמוך בדרגה אחת.	
עלייה בו זמנית של רמת בילירובין ושל אנזימי כבד (AST/ALT)		
AST/ALT $> 3 \times \text{ULN}$ וגם TBILI $> 2 \times \text{ULN}$		
יש להפסיק טיפול עם קדסיילה לצמיתות		
AST=aspartate aminotransferase; ALT=alanine aminotransferase; TBILI=total bilirubin; ULN=upper limit of normal		

07/08/2023

Approved for Distribution

# הנחיות לשינוי מינון קדסיילה בסרטן שד מוקדם

הפרעה בתפקוד הלבבי של חדר שמאל (LVEF)			
LVEF < 45%	LVEF 45% to < 50% וירידה מוחלטת של 10% ומעלה מערכי הבסיס*	LVEF 45% to < 50% וירידה מוחלטת של פחות מ-10% מערכי הבסיס*	LVEF ≥ 50%
<ul style="list-style-type: none"> <li>יש להשהות את הטיפול עם קדסיילה</li> <li>יש לחזור על הערכת LVEF תוך 3 שבועות</li> <li>במידה ו-LVEF עדיין מתחת ל-45% בבדיקה החוזרת יש להפסיק מתן קדסיילה</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>יש להשהות את הטיפול עם קדסיילה</li> <li>יש לחזור על הערכת LVEF תוך 3 שבועות</li> <li>במידה ו-LVEF עדיין מתחת ל-50% בבדיקה החוזרת ולא השתפר לירידה מוחלטת של פחות מ-10% מערכי הבסיס* יש להפסיק מתן קדסיילה</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>יש להמשיך טיפול עם קדסיילה</li> <li>יש לחזור על הערכת LVEF תוך 3 שבועות</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>יש להמשיך טיפול עם קדסיילה</li> </ul>
אי ספיקת לב - HF			
CHF סימפטומטי או LVSD דרגה 3-4 או HF דרגה 3-4 או HF דרגה 2 ו-LVEF < 45%			
יש להפסיק טיפול עם קדסיילה			
HF=heart failure; CHF = congestive heart failure; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVSD = left ventricular systolic dysfunction * Prior to starting trastuzumab emtansine treatment			

07/08/2023

Approved for Distribution



# הנחיות לשינוי מינון קדסיילה בסרטן שד מוקדם

תופעות לוואי ריאתיות	
מחלת ריאות אינטרסטיציאלית (ILD=interstitial lung disease)	
יש להפסיק טיפול עם קדסיילה לצמיתות	
פנאומוניטיס על רקע טיפול קרינתי (Radiotherapy – Related Pneumonitis)	
דרגת חומרה 2	דרגת חומרה 3-4
יש להפסיק טיפול עם קדסיילה במידה ולא חולף תחת טיפול מקובל.	יש להפסיק טיפול עם קדסיילה.

## נוירופתיה פריפרית

יש להשהות טיפול עם קדסיילה במטופלים עם נוירופתיה פריפרית בדרגה 3 או 4 עד לשיפור לדרגה  $\geq 2$ . בעת חידוש הטיפול ניתן לשקול הפחתת מינון בדרגה אחת.

# Thank you!

**For further information please contact:**  
**Roche Pharmaceuticals (Israel) Ltd.**  
**6 Hacharash Street**  
**P.O.B. 6391**  
**Hod Hasharon 4524079**  
**Israel**  
**Tel: 09-973-7777**  
**08.2023**  
**M-IL-00002012**

ניתן לעיין בעלון לרופא באתר מאגר התרופות של אגף הרוקחות  
לקבלת מידע נוסף ניתן לפנות לחברה  
07/08/2023  
Approved for Distribution

**Warnings for pregnant and potentially pregnant women during/after treatment with Kadcyla:**

If a pregnancy occurs while using Kadcyla or within 7 months following the last dose of Kadcyla, please immediately report pregnancy to the Roche Drug Safety Centre by emailing [israel.drugsafety@roche.com](mailto:israel.drugsafety@roche.com) or calling 09-9737722/37. Additional information will be requested during a Kadcyla-exposed pregnancy and the first year of the infant's life. This will enable Roche to better understand the safety of Kadcyla and to provide appropriate information to Health Authorities, Healthcare Providers and patients.

***Contraception in males and females***

Women of childbearing potential should use effective contraception while receiving trastuzumab emtansine and for 7 months following the last dose of trastuzumab emtansine. Male patients or their female partners should also use effective contraception.

***Pregnancy***

There are no data from the use of trastuzumab emtansine in pregnant women. Trastuzumab, a component of trastuzumab emtansine, can cause foetal harm or death when administered to a pregnant woman. In the post-marketing setting, cases of oligohydramnios, some associated with fatal pulmonary hypoplasia, have been reported in pregnant women receiving trastuzumab. Animal studies of maytansine, a closely related chemical entity of the same maytansinoid class as DM1, suggest that DM1, the microtubule inhibiting cytotoxic component of trastuzumab emtansine, is expected to be teratogenic and potentially embryotoxic.

Administration of trastuzumab emtansine to pregnant women is not recommended and women should be informed of the possibility of harm to the foetus before they become pregnant. Women who become pregnant must immediately contact their doctor. If pregnant woman is treated with trastuzumab emtansine, close monitoring by a multidisciplinary team is recommended.

***Breast-feeding***

It is not known whether trastuzumab emtansine is excreted in human milk. Since many medicinal products are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in breast-feeding infants, women should discontinue breast-feeding prior to initiating treatment with trastuzumab emtansine. Women may begin breast-feeding 7 months after concluding treatment.

***Fertility***

No reproductive and developmental toxicology studies have been conducted with trastuzumab emtansine.