

Leiðbeiningar um notkun á carfilzomib (Kyprolis[®])

Inngangur

Carfilzomib er hemill á tetrapeptíð epoxyketón meltikorn sem binst sértækt og óafturkræft við N-enda þreóníns sem inniheldur virka stöð 20S meltikornsins, próteinsundrandi kjarnaögnina innan 26S meltikornsins og sýnir litla sem enga virkni gegn öðrum flokkum próteinkljúfa. Carfilzomib hafði neikvæð áhrif á fjölgun og jákvæða verkun á stýrðan frumudauða í forklínískum línúm (preclinical models) í blóðæxlum. Carfilzomib hamlaði virkni meltikorns í blóði og vef í dýrum og hamlaði æxlisvexti í frumulínum mergæxlis. In vitro reyndust taugaskemmdir carfilzomibs vera í lágmarki og viðbrögð við próteinkljúfum sem ekki eru meltikorn voru í lágmarki.

Öryggi og verkun carfilzomibs var metið í slembaðri, opinni, fjölsetra rannsókn með 792 sjúklingum með mergæxli með bakslagi, þar sem samsetning carfilzomibs með lenalidomidi og dexamethasoni var metin samanborið við lenalidomid og dexamethason eingöngu, slembiraðað 1:1. Þessi rannsókn lagði mat á carfilzomib í upphafsskammtinum 20 mg/m² sem var síðan aukinn í 27 mg/m² í lotu 1, á degi 8, gefið tvisvar í viku í 3 af 4 vikum sem 10 mínútna innrennsli. Meðferð með carfilzomib var að hámarki gefin í 18 meðferðarlotur nema henni hafi verið hætt snemma vegna versnunar sjúkdóms eða óásættanlegra eiturverkana. Gjölf lenalidomids og dexamethasons gat haldið áfram þar til sjúkdómur versnaði eða eiturverkanir urðu óásættanlegar. Sjúklingar með eitthvað af eftirtöldu voru útilokaðir frá rannsókninni: hraði kretatínínúthreinsunar < 50 ml/mín., hjartabilun af NYHA flokki III til IV eða hjartadrep á síðustu 4 mánuðum, versnun sjúkdóms meðan á lyfjameðferð sem inniheldur bortezomib stendur, eða versnun fyrstu þrjá mánuðina eftir að meðferð með lenalidomidi og dexamethasoni var hafin, eða versnun á einhverjum tímapunkti meðan á meðferð með lenalidomidi og dexamethasoni stóð ef það var síðasta meðferð sem sjúklingur hafði fengið. Hæfnisviðmið rannsóknarinnar heimilaði litlum undirhópi sjúklinga sem svöruðu ekki bortezomibi (n = 118) eða lenalidomidi (n = 57) að taka þátt í rannsókninni. Þátttakendur sem uppfylltu eitt ef þremur eftirtöldum skilyrðum voru skilgreindir sem að hafa ekki svarað meðferð: Svára ekki meðferð á einhverju lyfi (< lágmarks-svörun), versnun meðan á einhverri lyfjameðferð stendur eða versnun innan 60 daga eftir að einhverri lyfjameðferð lauk. Þessi rannsókn mat þó ekki ávinnings/áhættu hlutfall hjá breiðari hóp sjúklinga sem svöruðu ekki. Sjúkdómsástand og önnur grunneinkenni voru í góðu jafnvægi í hópunum tveimur, þ.m.t. aldur (64 ár, spönn 31-91 ár), kyn (56% karlar), færniskor samkvæmt ECOG (48% með færniskor 1), áhættumiklar stökkbreytingar sem samanstanda af genaundir-flokkunum t(4;14), t(14;16), eða 17p eyðingu í ≥ 60% plasmafrumna, (13%) stökkbreyting með óþekkta áhættu, þ.m.t. þátttakendur þar sem niðurstöður lágu ekki fyrir eða voru ekki greindar,

(47%) og ISS sjúkdóm af stigi III í upphafi (20%). Þátttakendur höfðu áður fengið 1 til 3 mismunandi krabbameinsmeðferðir (miðgildi 2), þ.m.t. fyrri meðferð með bortezomibi (66%), thalidomidi (44%) og lenalidomidi (20%).

Lifun án versnunar (PFS) var betri hjá sjúklingum í carfilzomib, lenalidomid og dexamethason (KRd) hópnum heldur en í lenalidomid og dexamethason (Rd) hópnum (HR = 0,69, með 1-hliða p-gildi < 0,0001) sem þýðir 45% betri lifun án versnunar eða 31% minni hætta á tilvikum samkvæmt stöðluðum, hlutlausum viðmiðum fyrir svörun frá alþjóðlega vinnuhópnum um mergæxli (International Myeloma Working Group, IMWG)/Evrópska blóð- og beinmergsflutningnum (EBMT) metið af óháðri matsnefnd (Independent Review Committee, IRC). Ávinningur KRd á lifun án versnunar kom stöðugt fram í öllum undirhópum, þ.m.t. hjá sjúklingum ≥ 75 ára (n = 96), sjúklingum með áhættumikla stökkbreytingu (n = 100) eða stökkbreytingu með óþekkta áhættu (n = 375) og sjúklingum sem í upphafi voru með kreatínínúthreinsun á bilinu 30 - < 50 ml/mín. (n = 56).

Öryggi og verkun carfilzomib var metin í slembiraðaðri, opinni, fjölsetra fasa 3 rannsókn með carfilzomib ásamt dexamethasoni (Kd) samanborið við bortezomib ásamt dexamethasoni (Vd). Alls tóku 929 sjúklingar með mergæxli með bakslagi eða langt gengið mergæxli sem höfðu áður fengið 1 til 3 mismunandi krabbameinsmeðferðir þátt í rannsókninni og var þeim slembiraðað í hópa (464 í Kd hóp, 465 í Vd hóp). Rannsóknin mat carfilzomíab í upphafsskammtinum 20 mg/m², sem var aukinn í 56 mg/m² í lotu 1, á degi 8, gefið tvisvar í viku í 3 af 4 vikum sem 30 mínútna innrennsli þar til sjúkdómur versnaði eða eiturvekanir urðu óásættanlegar. Sjúklingum sem var slembiraðað í Vd hópinn gátu fengið bortezomib annaðhvort í bláæð (n = 108) eða undir húð (n = 357). Sjúklingar með eftirfarandi voru útilokaðir frá rannsókninni: hraði kreatínínúthreinsunar < 15 ml/mín., hjartabilun af NYHA flokki III til IV, hjartadrep síðustu 4 mánuði eða útfallsbrot vinstri slegils < 40%. Skilyrði rannsóknarinnar fyrir þátttöku leyfðu sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð með carfilzomibi (n = 3) eða bortezomibi (n = 502) að taka þátt, svo framarlega sem sjúklingarnir höfðu sýnt a.m.k. hlutasvörun (PR) við fyrri meðferð með meltikorna 21 hemlum, meðferð með meltikorna hemlum var ekki hætt vegna eiturvekana og það höfðu liðið a.m.k. 6 mánuðir án meðferðar með meltikorna hemlum frá síðasta skammti. Lýðfræðieiginleikar og grunneinkenni í rannsókn 2011-003 voru í góðu jafnvægi í hópnum tveimur, þ.m.t. fyrri meðferð með bortezomibi (54%), fyrri meðferð með lenalidomidi (38%), svöruðu ekki meðferð með lenalidomidi (25%), aldur (65 ár, spönn 30-89 ár), kyn (51% karlar), færnis skor samkvæmt ECOG (45% með færnis skor 1), áhættumiklar stökkbreytingar sem samanstanda af genaundirflokkunum t(4;14), t(14;16), eða 17p eyðingu í $\geq 60\%$ plasmafrumna (23%), stökkbreyting með óþekkta áhættu, þ.m.t. þátttakendur þar sem niðurstöður lágu ekki fyrir eða voru ekki greindar (9%) og ISS sjúkdóm af stigi III í upphafi (24%).

Í rannsókninni kom fram marktæk bæting á lifun án versnunar hjá sjúklingum í Kd hópnum umfram sjúklinga í Vd hópnum. (HR: 0,53; 95% CI: 0,44; 0,65 [p gildi < 0,0001]). Sambærilegar niðurstöður fyrir lifun án versnunar komu fram hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð

með bortezomibi (HR 0,56; 95% CI: 0,44; 0,73) og sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð með bortezomibi (HR 0,48; 95% CI: 0,36; 0,66). Ávinningur Kd hvað varðar lifun án versunar sást stöðugt í öllum undirhópum, þ.m.t. hjá sjúklingum ≥ 75 ára (n = 143), sjúklingum með áhættumiklar stökkbreytingar (n = 210) og sjúklingum með kreatínínúthreinsun í upphafi sem var 30 - < 50 ml/mín. (n = 128). Hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið bortezomib (54%) var miðgildi lifunar án versunar 15,6 mánuðir í Kd hópnum samanborið við 8,1 mánuð í Vd hópnum (HR = 0,56; 95% CI: 0,44; 0,73), heildarlifun var 71,2% samanborið við 60,3%. Hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið lenalidomid (38%) var miðgildi lifunar án versunar 12,9 mánuðir í Kd hópnum samanborið við 7,3 mánuði í Vd hópnum (HR = 0,69; 95% CI: 0,52; 0,92), heildarlifun var 70,1% samanborið við 59,3%. Hjá sjúklingum sem svöruðu ekki lenalidomidi (25%) var miðgildi lifunar án versunar 8,6 mánuðir í Kd hópnum samanborið við 6,6 mánuði í Vd hópnum (HR = 0,80; 95% CI: 0,57; 1,11), heildarlifun var 61,9% samanborið við 54,9%.

Ábendingar

Carfilzomib í samsetningu með annaðhvort lenalidomidi og dexamethasoni eða dexamethasoni eingöngu er ætlað til meðferðar á mergæxli hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa fengið að minnsta kosti eina meðferð áður.

Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna og konur með barn á brjósti.

Aukaverkanir

Alvarlegustu aukaverkanirnar sem geta komið fram meðan á meðferð með carfilzomib stendur eru m.a. eiturverkanir á hjarta, eiturverkanir á lungu, lungnaháþrýstingur, mæði, háþrýstingur þ.m.t. háþrýstingskreppa, bráð nýrnabilun, æxlislýsuheilkenni, viðbrögð við innrennsli, blóðflagnafæð, eiturverkanir á lifur, PRES og TTP/HUS. Í klínískum rannsóknum á carfilzomib komu eiturverkanir á hjarta og mæði yfirleitt fram snemma í carfilzomib meðferðinni.

Algengustu aukaverkanirnar (koma fyrir hjá > 20% sjúklinga) voru: blóðleysi, þreyta, niðurgangur, blóðflagnafæð, ógleði, sóthiti, mæði, öndunarfærasýking, hósti og bjúgur í útlimum. Eftir 20 mg/m² upphafsskammt af carfilzomib var skammturinn aukinn í 27 mg/m² í rannsókn PX-171-009 og í 56 mg/m² í rannsókn 2011-003. Víxlisamanburður rannsókna 13 tveggja á aukaverkunum sem komu fram í carfilzomib og dexamethason (Kd) hópi rannsóknar 2011-003 við carfilzomib, lenalidomid og dexamethason (KRd) hóp rannsóknar PX-171-009 bendir til að eftirfarandi aukaverkanir geti verið skammtaháðar: hjartabilun (Kd 8,2%, KRd 6,4%), mæði (Kd 30,9%, KRd 22,7%), háþrýstingur (Kd 25,9%, KRd 15,8%) og lungnaháþrýstingur (Kd 1,3%, KRd 0,8%).

Skammtar og lyfjagjöf

Skammturinn er reiknaður út frá líkamsyfirborði sjúklingsins í upphafi (BSA). Sjúklingar með líkamsyfirborð yfir 2,2 m² eiga að fá skammt miðað við líkamsyfirborðið 2,2 m². Ekki þarf að aðlaga skammta ef breytingar á þyngd eru 20% eða minni.

Carfilzomib í samsetningu með lenalidomidi og dexamethasoni:

Þegar carfilzomib er gefið með lenalidomidi og dexamethasoni er það gefið í bláæð sem innrennsli á 10 mínútum, 2 daga í röð í hverri viku í 3 vikur (daga 1, 2, 8, 9, 15 og 16) og síðan er 12 daga hvíldartími (dagar 17 til 28), sjá töflu 1. Hvert 28 daga tímabil er skilgreint sem ein meðferðarlota. Upphafsskammtur carfilzomibs er 20 mg/m² (hámarksskammtur 44 mg) í lotu 1 á degi 1 og 2. Ef þessi skammtur þolist skal auka skammtinn á degi 8 í lotu 1 í 27 mg/m² (hámarksskammtur 60 mg). Frá lotu 13 eru ekki gefnir skammtar af carfilzomib á dögum 8 og 9. Meðferð má halda áfram þar til sjúkdómurinn versnar eða óásættanlegar eiturverkanir koma fram. Meðferð með carfilzomib ásamt lenalidomidi og dexamethasoni lengur en í 18 lotur þarf að meta út frá einstaklingsmiðuðu ávinnings-áhættuhlutfalli þar sem takmarkaðar upplýsingar eru um þolanleika og eiturverkanir carfilzomibs umfram 18 lotur (sjá kafla 5.1). Lenalidomid, í samsettri meðferð með carfilzomib, er gefið sem 25 mg til inntöku á dögum 1-21 og dexamethason er gefið sem 40 mg til inntöku á dögum 1, 8, 15 og 22 í 28 daga lotunni. Íhuga skal viðeigandi minnkun á upphafsskammti lenalidomids samkvæmt ráðleggingum í gildandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lenalidomid, t.d. hjá sjúklingum sem eru með skerta nýrna-starfsemi í upphafi. Dexamethason skal gefa 30 mínútum til 4 klst. áður en carfilzomib er gefið.

Carfilzomib í samsetningu með dexamethasoni:

Þegar carfilzomib er gefið með dexamethasoni er það gefið í bláæð sem innrennsli á 30 mínútum, 2 daga í röð í hverri viku í 3 vikur (dagar 1, 2, 8, 9, 15 og 16) og síðan er 12 daga hlé (dagar 17 til 28), sjá töflu 2. Hvert 28 daga tímabil er skilgreint sem ein meðferðarlota. Upphafsskammtur carfilzomibs er 20 mg/m² (hámarksskammtur 44 mg) í lotu 1 á degi 1 og 2. Ef þessi skammtur þolist skal auka skammtinn á degi 8 í lotu 1 í 56 mg/m² (hámarksskammtur 123 mg). Meðferð má halda áfram þar til sjúkdómurinn versnar eða óásættanlegar eiturverkanir koma fram. Þegar carfilzomib er notað eingöngu með dexamethasoni er dexamethason gefið sem 20 mg til inntöku eða í bláæð á dögum 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 í 28 daga meðferðarlotunum. Dexamethason á að gefa 30 mínútum til 4 klst. áður en carfilzomib er gefið.

Íhuga skal fyrirbyggjandi veirumeðferð hjá sjúklingum sem fá meðferð með carfilzomib til að draga úr hættunni á endurvirkjun ristils. Meirihluti sjúklinga í rannsóknum á carfilzomib fengu fyrirbyggjandi veirumeðferð og því er ekki hægt að reikna raunverulegt nýgengi ristils hjá sjúklingum sem fá meðferð með carfilzomib. Mælt er með fyrirbyggjandi blóðsegameðferð hjá sjúklingum sem fá meðferð með carfilzomib ásamt dexamethasoni eða ásamt lenalidomidi og

dexamethasoni og skal byggja meðferðina á mati á undirliggjandi áhættuþáttum sjúklingsins og klínísku ástandi. Upplýsingar um önnur lyf sem gæti þurft að nota samhliða, eins og fyrirbyggjandi sýrubindandi lyf, má finna í samþykktum samantektum á eiginleikum lyfs fyrir lenalidomid og dexamethason.

Skömmtum er haldið óbreyttum eða þeim breytt samkvæmt klínísku mati og rannsóknarniðurstöðum.

Meðferð skal hætt ef sjúkdómurinn ágerist.

Skammtar skulu aðlagðir í tengslum við blóðsjúkdómafræðilegar aukaverkanir svo sem daufkyrningafæð og blóðflagnafæð.

Milliverkanir:

Carfilzomib umbrotnar fyrst og fremst með peptíðasa og epoxíð ensími sem hvatar vatnsrofi. Því er ólíklegt að lyfjahvörf carfilzomibs verði fyrir áhrifum af samhliðagjöf lyfja sem hamla eða örva cytochrom P450.

Umsóknarferli

Sótt er um heimild til að nota lyfið til Lyfjanefndar LSH. Í umsókninni skal koma fram aldur sjúklings, sjúkdómar, færnimat og sjúkdómsstaða, ásamt upplýsingum um fyrri meðferð. Uppfylli sjúklingur skilyrði þessara leiðbeininga er heimild veitt í sex mánuði. Þurfi sjúklingur á frekari meðferð að halda þarf að sækja um heimild að nýju þar sem árangursmat meðferðarinnar liggur fyrir. Ágreiningi varðandi afgreiðslu umsóknar skal vísað til framkvæmdastjóra lækninga Landspítalans, til endanlegs úrskurðar.

Höfundur og ábyrgðarmaður

Sigurður Yngvi Kristinsson, læknir

Leiðbeiningar þessar voru unnar í júní 2017 og verða endurskoðaðar eigi síðar en að þremur árum liðnum, en fyrir ef ástæða þykir til.