



Leiðbeiningar um notkun á trastuzúmab emtansín (Kadcyla[®])

Inngangur

Trastuzúmab emtansín (Kadcyla[®]), er samtengt lyfjaefni sem beinist gegn HER2-sameindinni og inniheldur mannaðlagaða and-HER2 IgG1 mótefnið trastuzúmab, tengt við örpípluhemilinn DM1 (maytansín afleiða) með stöðugu thíoeter-tengisameindinni MCC (4-[N-maleímíðómetýl] cýklóhexan-1-karboxýlat). Emtansín er heiti sem notað er um MCC-DM1 samsetninguna. Að meðaltali eru 3,5 DM1 sameindir tengdar við hverja trastuzúmab sameind.

Samtenging DM1 við trastuzúmab beinir frumudrepandi efninu sértækt að krabbameinsfrumum sem yfirtjá HER2 og eykur þannig flutning DM1 inn í illkynja frumur. Við bindingu við HER2 er trastuzúmab emtansín tekið upp í frumuna með viðtakamiðlaðri upptöku og síðar brotið niður í meltibólum (lysosomal degradation), sem leiðir til losunar frumudrepandi niðurbrotsefna sem innihalda DM1 (einkum lýsín-MCC-DM1).

Trastuzúmab emtansín hefur sama verkunarhátt og bæði trastuzúmab (sjá klínískar leiðbeiningar um Herceptin, trastuzúmab) og DMI, frumudrepandi hluti trastuzúmab emtansíns, sem binst við túbúlín. Með því að hindra fjölliðun túbúlíns valda bæði DM1 og trastuzúmab emtansín því að frumur stöðvast í G2/M-fasa frumuhingsins, sem leiðir til stýrðs frumudauða (apoptotic cell death). Niðurstöður úr in vitro mælingum á frumudrepandi áhrifum sýna að DM1 er 20-200 sinnum öflugra en taxan-efni og vinca alkalóíðar. Lyfið hefur verið skráð í Bandaríkjunum, hefur fengið heimild Evrópsku lyfjastofnunarinnar (EMA) og tekið í notkun á Norðurlöndum. Lyfið er í athugun hjá NICE.

Ábending

Kadcyla sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar fullorðinna sjúklinga með HER2 jákvætt, óskurðtækt, langt gengið staðbundið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum, sem áður hafa fengið trastuzúmab og taxanlyf, hvort í sínu lagi eða saman.

Sjúklingar þurfa að hafa annað hvort:

Fengið aðra meðferð við staðbundnum langt gengnum sjúkdómi eða sjúkdómi með meinvörpum, eða fengið endurkomu sjúkdóms meðan á viðbótarmeðferð stóð eða innan sex mánaða eftir að henni lauk.

Frábendingar

Þekkt ofnæmi fyrir lyfjunum eða öðrum innihaldsefnum lyfsins.

Árangur

Notkunarheimild og skráning lyfsins byggir á þremur alþjóðlegum rannsóknum, TDM4370g/BO21977 (Emilia), TDM4450g og TDM4374g.

Lykilrannsóknin er TDM4370g/BO21977 sem tók til 991 sjúklings með óskurðtækt, langt gengið staðbundið HER2 jákvætt eða voru með meinvörp HER2 jákvæðs brjóstakrabbamein sem áður höfðu hlotið meðferð með taxan og trastuzúmab, þar með taldir sjúklingar sem höfðu fengið þá lyfjameðferð sem viðbót eftir aðgerð og sem greindust með endurkomu meðan á viðbótarmeðferð stóð ellegar innan 6 mánaða frá lokum hennar. Einungis sjúklingar við góða almenna heilsu og færni (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) almennt ástand (Performance Status, PS) 0 eða 1) fengu að taka þátt. HER2 jákvæðni æxlis var staðfest við miðlægt rannsóknasetur. Einstaklingar með heilameinvörp máttu taka þátt svo fremi sem þeir þörfuðust ekki einkenameðferðar heilameinvarpa. Gott jafnvægi var milli meðferðarhóps og samanburðarhóps hvað varðaði klínísk lýðfræðileg- og krabbameinseinkenni sjúklunga. Miðgildi aldurs var 53 ára, 99,8% þátttakenda voru kvenkyns, 72% voru af hvítum kynþætti (Caucasian) og 57% voru með hormónaæm krabbamein. Borin var saman öryggi og árangur meðferðar með trastuzúmab emtansín (3,6 mg/kg gefið í æð á 3 vikna fresti) við meðferð með lapatinib (1250 mg/dag í 21 dag af 21 degi í 3 vikna lotu) gefið ásamt capecitabine (Xeloda) (1000 mg/m² tvisvar daglega dag 1-14 í 21 dag (3 vikna) lotu). Til að meta árangur var stuðst við mat óháðrar matsnefndar á lengd lifunar án versnunar sjúkdóms (Progression Free Survival, PFS) og tíðni heildar lifunar (Overall Survival, OS). Meðal tími lifunar án versnunar (PFS) hjá þeim er fengu staðalmeðferð (Lapatinib/Xeloda) var 6,4 mánuðir miðað við 9,6 mánuðir fyrir trastuzúmab emtansín eða áhættuhlutfall 0,650 (95% öryggismörk 0,549-0,771; p-gildi < 0,0001). Heildarlifun við staðalmeðferð var 25,1 mánuður en 30,9 mánuðir fyrir þá er fengu trastuzúmab emtansín (áhættuhlutfall 0,682, 95% öryggismörk 0,548-0,849; p-gildi 0,0006). Að auki kom fram að mat á lengd lifunar til sjúkdómsframvindu samkvæmt mati rannsakanda var 5,8 mánuðir miðað við 9,4 fyrir trastuzúmab emtansín (áhættuhlutfall 0,658 (95% öryggismörk 0,560, 0,774); p < 0,0001), eins var hlutfall þeirra sem svöruðu meðferð hærra (43,6% miðað við 30,8%) og að mat á tíma er sjúklingur svaraði meðferð var lengra (12,6 mánuðir miðað við 6,5 mánuði). Ávinningur var mestur meðal þeirra sem greindust innan 6 mánaða frá lokum fyrirbyggjandi meðferðar og eins meðal þeirra sem ekki áður fengið meðferð við meinvarpandi sjúkdóm áður (áhættuhlutfall PFS var 0,51 (95 % KI: 0,30, 0,85) og OS 0,61 (95 % KI: 0,32, 1,16)). Miðgildislengd lifunar án versnunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk trastuzúmab emtansín var 10,8 mánuðir, en var 5,7 mánuðir hjá hópnum sem fékk lapatinib ásamt capecitabíni; miðgildislengd heildarlifunar náðist ekki hjá hópnum sem fékk trastuzúmab emtansín, en var 27,9 mánuðir hjá hópnum sem fékk lapatinib ásamt capecitabíni. Í rannsókninni sást ávinningur fyrir meginþorra skilgreindra undirhópa sjúklunga sem styður að um raunverulegan ávinning sé að ræða.

Rannsóknin TDM4450g var slembiröðuð, fjölsetra, opinni II. stigs (fasa) klínísk rannsókn þar sem metin voru áhrif af annars vegar trastuzúmab emtansíni og hins vegar trastuzúmabi ásamt docetaxeli hjá sjúklingum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum, sem ekki

höfðu áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum við sjúkdómi með meinvörpum. Sjúklingar fengu ýmist trastuzúmab emtansín 3,6 mg/kg í æð á 3 vikna fresti (alls 67 einstaklingar) eða trastuzúmab 8 mg/kg í æð fylgt af trastuzúmab 6 mg/kg í æð á 3 vikna fresti gefið saman með docetaxel 75–100 mg/m² í æð á 3 vikna fresti (alls 70 einstaklingar). Miðgildislengd lifunar án versnunar sjúkdóms var 9,2 mánuðir hjá hópnum sem fékk trastuzúmab ásamt docetaxeli og 14,2 mánuðir hjá hópnum sem fékk trastuzúmab emtansín (áhættuhlutfall 0,59; p = 0,035) og var miðgildislengd eftirfylgni u.þ.b. 14 mánuðir hjá báðum hópum. Tíðni hlutlægrar svörunar var 58,0% hjá hópnum sem fékk trastuzúmab ásamt docetaxeli og 64,2% hjá hópnum sem fékk trastuzúmab emtansín. Miðgildislengd svörunar náðist ekki hjá hópnum sem fékk trastuzúmab emtansín, en var 9,5 mánuðir hjá samanburðarhópnum.

Rannsóknin TDM4374g var opin II. stigs klínísk rannsókn, þar sem allir fengu sömu meðferð, voru áhrif trastuzúmab emtansíns metin hjá sjúklingum með HER2-jákvætt, ólæknandi langt gengið staðbundið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum. Allir sjúklingar höfðu áður fengið meðferð með meðferðarúrræðum sem beinast að HER2 (trastuzúmab og lapatinib) ásamt krabbameinslyfjum (anthracýklín, taxan og capecitabín) sem formeðferð eða viðbótarmeðferð við langt gengnum staðbundnum sjúkdómi eða sjúkdómi með meinvörpum. Miðgildisfjöldi krabbameinslyfja sem sjúklingar höfðu fengið í einhverju samhengi var 8,5 (á bilinu 5-19) og miðgildisfjöldi krabbameinslyfja sem sjúklingar höfðu fengið við sjúkdómi með meinvörpum var 7,0 (á bilinu 3-17), þ.m.t. öll lyf sem ætluð voru til meðferðar við brjóstakrabbameini.

Sjúklingar (n = 110) fengu 3,6 mg/kg af trastuzúmab emtansíni í æð á 3 vikna fresti þar til sjúkdómur versnaði eða eituráhrif urðu óásættanleg.

Helsta greining á verkun var tíðni hlutlægrar svörunar, sem byggð var á óháðri myndgreiningu og lengd hlutlægrar svörunar. Tíðni hlutlægrar svörunar var 32,7% (95% öryggismörk: 24,1; 42,1), n = 36 sem svöruðu meðferð, bæði að mati óháðrar matsnefndar og rannsakenda.

Miðgildislengd svörunar að mati óháðrar matsnefndar náðist ekki (95% öryggismörk: frá 4,6 mánuðum upp í að vera ekki metanlegt).

Geta má að Evrópska lyfjastofnunin hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á trastuzúmab emtansíns hjá öllum undirhópnum barna við brjóstakrabbameini.

Aukaverkanir

Í framangreindum rannsóknum algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru hiti, blóðflagnafæð, uppköst, kviðverkir, ógleði, hægðatregða, niðurgangur, mæði og lungnabólga. Algengustu aukaverkanir (≥25%) af trastuzúmab emtansíni voru blæðing (þ.m.t. blóðnasir), hækkuð gildi transamínasa, þreyta, vöðva- og beinverkir og höfuðverkur. Meirihluti tilkynnta aukaverkana voru vægar (stig 1-2 metið skv. skala National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)). Meðal þeirra aukaverkana sem flokkuðust sem stig 3 eða 4 (> 2%) voru blóðflagnafæð, þreyta, hækkuð gildi transamínasa, blóðleysi, lækkuð þéttni kalíums í blóði, vöðva- og beinverkir og daufkyrningafæð.

Ef sjúklingur fær öndunarerfiðleika (dyspné), hósta, mikla þreytu á meðferð skal meta hann með tilliti hvort með íferðir í lunga (pneumonitis) sé til staðar. Ef það staðfest og grunur er um millivefslungnasjúkdóm skal ekki veita frekari meðferð með lyfinu þar eð greint hefur verið frá tilvikum millivefslungnasjúkdóms, þ.m.t. lungnabólgu, sem stundum hafa leitt til bráðs andnauðarheilkennis eða andláts.

Mælt er með að fylgst sé náið með lifrargildum (transamínösum) og blóðflögum meðan á meðferð stendur. Hækkun á lifrargildum gengur til baka er meðferð er hætt/frestað og leiðréttast yfirleitt innan 30 daga frá síðustu gjöf. Mæla þarf transamínasa fyrir hverja gjöf. Aðlaga þarf lyfjaskammta sbr. kafla um skömmtun í sérlyfjaskrá.

Alvarlegir lifrar- og gallkvillar, þ.m.t. hnökróttur endurmyndandi vefjaauki (nodular regenerative hyperplasia, NRH) í lifur, sem sumir hafa leitt til dauða vegna lifrarskemmda af völdum lyfja, hafa sést hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með trastuzúmab emtansíni. NRH er mjög sjaldgæfur kvilli sem einkennist af útbreiddri góðkynja ummyndun lifrarvefs sem vex á ný sem vefjahnútar; kvillinn getur leitt til háþrýstings í portæð sem ekki tengist skorpulifur. Greining NRH er eingöngu hægt að staðfesta með vefjameinafræðilegum aðferðum. Hafa þarf NRH í huga við greiningu sjúklinga með klínísk einkenni háþrýstings í portæð og/eða mynstur sem sjást í tölvusneiðmynd af lifur og minna á skorpulifur, en með eðlileg gildi transamínasa og án annarra einkenna skorpulifrar. Ef NRH greinist á að hætta meðferð með trastuzúmab emtansíni fyrir fullt og allt.

Trastuzúmab emtansín hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með gildi transamínasa í sermi $>2,5 \times \text{ULN}$ eða heildargallrauða $>1,5 \times \text{ULN}$ fyrir upphaf meðferðar. Hætta á meðferð fyrir fullt og allt hjá sjúklingum með gildi transamínasa í sermi $>3 \times \text{ULN}$ ásamt heildargallrauða $>2 \times \text{ULN}$.

Ráðlagt er að fylgjast með fjölda blóðflagna fyrir hvern skammt af trastuzúmab emtansíni. Fylgjast á náið með sjúklingum með blóðflagnafæð ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) og sjúklingum sem fá segavarnarmeðferð (t.d. warfarín, heparín, létt heparín) meðan þeir fá meðferð með trastuzúmab emtansíni. Trastuzúmab emtansín hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með blóðflagnafjölda $\leq 100.000/\text{mm}^3$ fyrir upphaf meðferðar. Ef blóðflögum fækkar í stig 3 eða meira ($<50.000/\text{mm}^3$) á ekki að gefa trastuzúmab emtansín fyrr en þeim hefur aftur fjölgað í stig 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$).

Meðferð með trastuzúmab emtansíni hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum þar sem meðferð með trastuzúmabi hafði verið hætt fyrir fullt og allt vegna ofnæmis eða innrennslistengdra viðbragða og er ekki ráðlagt að meðhöndla slíka sjúklinga með trastuzúmab emtansíni.

Fylgjast á náið með sjúklingum með tilliti til innrennsli-, ofnæmis- eða bráðaofnæmisviðbragða. Innrennsliseinkenni einkennast af einu eða fleirum eftirtalinna einkenna: hitapot, kuldahrollur, hiti, mæði, lágþrýstingur, hvæsandi öndunarhljóð, berkjukrampi og hraðsláttur. Yfirleitt eru þessi einkenni ekki alvarleg. Hjá flestum sjúklingum gengu þau yfir á nokkrum klukkustundum til einum degi eftir að innrennsli var hætt. Gera á hlé á meðferð hjá sjúklingum með alvarleg innrennslistengd viðbrögð þar til ummerki og einkenni ganga til baka. Mat á því hvort hefja skuli meðferð á ný skal byggja á klínísku mati á alvarleika viðbragðanna. Hætta verður meðferð fyrir

fullt og allt ef fram koma lífshættuleg innrennslistengd viðbrögð. Alvarleg bráðaofnæmisviðbrögð hafa sést í kínískum rannsóknum á trastuzúmab emtansíni. Lyf til að meðhöndla slík viðbrögð, ásamt búnaði til að bregðast við neyðartilvikum, eiga að vera tiltæk til tafarlausrar notkunar. Ef raunveruleg ofnæmisviðbrögð koma fram (þar sem alvarleiki viðbragðanna eykst við síðari innrennsli) verður að hætta meðferð með trastuzúmab emtansíni fyrir fullt og allt.

Sjúklingar sem meðhöndlaðir eru með trastuzúmab emtansíni eru í aukinni hættu á vanstarfsemi vinstri slegils. Útfallsbrot vinstri slegils (left ventricular ejection fraction, LVEF) <40% hefur sést hjá sjúklingum sem hafa fengið trastuzúmab emtansín og því er hugsanleg hættu á hjartabilun (congestive heart failure, CHF) með einkennum (sjá kafla 4.8). Meðal almennra áhættuþátta fyrir hjartakvilla og áhættuþátta sem sést hafa í rannsóknum á viðbótarmeðferð við krabbameini með trastuzúmabi eru hækkandi aldur (>50 ár), lág gildi LVEF við upphaf meðferðar (<55%), lág gildi LVEF fyrir eða eftir viðbótarmeðferð með paclitaxeli, fyrri eða samtímis meðferð með háþrýstingslyfjum, fyrri meðferð með antracýklíni og hár líkamspýngdarstuðull (BMI) (>25 kg/m²).

Gera á stöðluð próf á hjartastarfsemi (hjartaómun eða MUGA-skönnun) fyrir upphaf meðferðar og reglulega meðan á henni stendur (t.d. á þriggja mánaða fresti). Sjúklingar sem tóku þátt í klínískum rannsóknum voru með LVEF $\geq 50\%$ við upphaf meðferðar. Sjúklingar með sögu um hjartabilun, alvarlega hjartsláttartruflun sem þarfnaðist meðferðar, sögu um hjartadrep eða hvíkula hjartaöng innan 6 mánaða fyrir slembiröðun eða mæði í hvíld vegna langt gengins illkynja sjúkdóms voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum. Ef fram kemur vanstarfsemi vinstri slegils á að fresta skömmtum eða hætta meðferð eftir því sem þörf krefur. Tilkynnt hefur verið um útlægan taugakvilla, aðallega af stigi 1 og einkum í skyntaugum, í klínískum rannsóknum á trastuzúmab emtansíni. Sjúklingar með útlægan taugakvilla af stigi 3 við upphaf rannsóknar voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum. Gera á hlé á meðferð með trastuzúmab emtansíni hjá sjúklingum sem fá útlægan taugakvilla af stigi 3 eða 4 þar til einkenni ganga til baka eða batna í \leq stig 2. Fylgjast á samfelldu með sjúklingum með tilliti til klínískra ummerkja og einkenna eituráhrifa á taugakerfi.

Ef lyf fer út fyrir æð við gjöf veldur það vægum roða, eymslum, húðertingu, verk eða bólgu á þeim stað er lyfið fór út fyrir. Einkenni birtast yfirleitt innan 24 klukkustunda frá því lyfið fór út fyrir. Engin sértæk meðferð er til staðar ef lyf fer út fyrir æð.

Skammtar og lyfjagjöf

Ráðlagður skammtur er 3,6 mg/kg gefið í bláæð á 3 vikna fresti. Meðferð er haldið áfram uns sjúkdómur versnar eða óæskilegar aukaverkanir koma fram sbr. að ofan. Þegar lyfið er gefið í fyrsta sinn er innrennslishraði 90 mín.. Fylgjast þarf með sjúklingi meðan á innrennsli stendur og í 90 mín. eftir að því lýkur með tilliti til innrennslis viðbragða (hrollur, hiti, og trastuzúmab lík einkenni). Ef fyrsta meðferð gengur vel má gefa næstu meðferðir á 30 mínútum og fylgja sjúkling eftir í 30 mínútur að meðferð lokinni. Í öllum tilvikum skal fylgjast vel með að engin merki um utanæðargjöf hafi átt sér stað. Ef innrennsliseinkenni eiga sér stað skal hægja á eða

stöðva innrennsli. Við kröftug einkenni skal meðferð hætt. Hafa skal sama viðbúnað og lyf til staðar sem við trastuzúmab meðferð. Ef ekki er unnt að veita skipulagða meðferð skal næsta meðferð veitt eins skjótt og unnt er og eftir það á 3 vikna fresti að nýju.

Ef aukaverkanir koma upp kann að þurfa að aðlaga og hugsanlega hætta frekari gjöf trastuzúmab emtansín. Vísað er til sérlyfjaskrár varðandi skemu fyrir skammtalækkun við fækkun blóðflagna, lifraráhrifa eða skertrar hjartastarfsemi.

Umsóknarferli

Sótt er um heimild til að nota lyfið til Lyfjanefndar LSH. Í umsókn skal koma fram aldur, sjúkdómar, fyrri meðferð, staða sjúkdóms, færnismat og mat á starfsemi hjarta og lifrar. Ef sjúklingur uppfyllir skilyrði þessara leiðbeininga skal heimild veitt til þriggja mánaða í senn að því tilskyldu að árangursmat meðferðar liggi fyrir við endurnýjun. Lyfið er að jafnaði gefið uns sjúkdómur ágerist eða aukaverkanir hindra frekari meðferð. Ágreiningi varðandi afgreiðslu skal vísað til framkvæmdastjóra lækninga Landspítala, til endanlegs úrskurðar.

Höfundur og ábyrgðarmaður

Óskar Þór Jóhannsson, læknir.

Leiðbeiningarnar voru samdar í júní 2014 og verða endurskoðaðar eigi síðar en að þremur árum liðnum, en fyrir ef ástæða þykir til.

Heimildir

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.