

Leiðbeiningar um notkun á regorafenib (Stivarga®)

Inngangur

Lyfið er notað við útbreiddu krabbameini í ristli og endaparmi (colorectal cancer) hjá sjúklingum sem hafa áður fengið öll helstu lyf við þeim sjúkdómi (5-Fu og capecitabine, oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab (Avastin) og cetuximab (Erbix)), þegar slík lyf hafa verið við hæfi og ljóst að þau eru ekki lengur að skila lengur tilætluðum meðferðarárangri.

Enn fremur er lyfið notað við útbreitt og óskurðtæk GIST sarkmeið þegar áður hafa verið reynd þar öll helstu lyf við þeim sjúkdómi (imatinib og sunitinib) og ljóst að þau eru ekki lengur að skila tilætluðum meðferðarárangri.

Regorafenib er tekið um munn í töfluformi og er fjölviðtakahemill á nokkra kínasa þar með talið nokkra sem tengjast nýmyndun á æðum í æxlum (VEGFR1, -2, -3, TIE2), enn fremur kínösom sem tengjast framrás (oncogenesis) krabbameina (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}) og nærumhverfi (microenvironment) æxlanna (PDGFR, FGFR).

Þar má sérstaklega nefna hemlun á c-KIT virkni sem hefur sýnt sig vera lykilþáttur til að viðhalda vexti og framrás GIST sarkmeina.

Með því að hemla fjölmarga kínasa, sem þá eru nefndir hér að framan, þá hindrar lyfið frumuskiptingar í æxlisfrumum auk þess að hamla nýmyndun á æðum í nærumhverfi æxlisfruma.

Lyfið var skráð eftir að grein eftir Grothey og félagar birtist í hinu virta tímariti Lancet árið 2013, sem sýndi marktækt aukna lifun borið saman við lyfjaleysu hjá sjúklingum með útbreitt og langt gengið krabbamein í ristli og endaparmi þar sem sjúklingar höfðu áður fengið öll helstu lyf sem eru í boði voru gegn sjúkdómnum. Einnig hefur komið fram svörun hjá einstaklingum með GIST æxli sem áður hafa fengið helstu lyf við þeim sjúkdómi.

Ábending

Lyfið er gefið við útbreiddu krabbameini í ristli og endaparmi seint í sjúkdómsferlinu eða sem 3-5 línu meðferð eftir að öll önnur helstu viðurkennd lyf hafa verið reynd (5-Fu og capecitabine, oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab (Avastin) og cetuximab (Erbix)). Hafa ber í huga að regorafenib (Stivarga) er fremri valkostur en trifluridíne/tipiracil (Lonsurf) í ferlinu hjá einstaklingum sem eru með lítil sjúkdómseinkenni (ECOG=0-1), en rifluridíne/tipiracil (Lonsurf) frekar ef ECOG 1-2.

Frábendingar

Ofnæmi fyrir einhverjum af innihaldsefnum lyfsins. Einnig ef lifrabílan, nýrnabilun eða mergbilun. Enn fremur frábending ef færni einstaklings er verulega skert eða ECOG=3 eða 4.

Árangur

Meta ber árangur meðferðar ekki sjaldnar en á 3ja mánaða fresti og þá bæði með því að leggja mat á sjúkdómssvörun og áhrif meðferðar á lífsgæði þar með talið færnimat samkvæmt ECOG skala.

Aukaverkanir

Lyfið getur valdið fjölmörgum aukaverkunum og þá sérstaklega mergbælingu, einkum með lækun á blóðrauða og blóðflögum, en sjaldnar hvítum blóðkornum. Sýkingar geta samt verið vandamál.

Skert skjaldkirtilsstarfsemi er þekkt aukaverkun og þarf að fylgjast með starfsemi hans. Lyfið getur haft ýmiss konar áhrif á efnaskipti og lækun á blóðsöltum (Na, K, Ca, Mg og posphati) og aukið áhættu á þvagsýrugikt.

Það geta komið húðblæðingar og blæðingar frá meltingarvegi jafnvel perforation. Háþrýstingur getur einnig komið fyrir.

Ýmiss konar óþægindi frá meltingarvegi eru algeng eins og þyngdartap, velgja, jafnvel uppköst, munnþurrkur og slímhimnubólga. Aukin magasýrumyndun og vélindabakflæði eru þekkt vandamál. Það þarf að fylgjast með lifrarstarfsemi þar sem lyfið getur valdið hækkun á bilirubin og á transaminösum. Einnig getur komið einkenni um brisbólgu með hækkun á ensímum eins og lípasa og amílasa.

Skammtar og lyfjagjöf

160 mg tekið í einum skammti daglega í 21 dag og hlé í 7 daga. Sérhver tafla er 40 mg, þannig 4 töflur á dag. Ef það gleymist að taka inn lyfið má taka skammtinn síðar sama dag en ekki bæta sér það upp daginn eftir.

Lyfið er gefið ef það þolist eins lengi og meðferðarsvörun er til staðar eða fram að þeim tíma að aukaverkannir verða óbærilegar af einhverjum ástæðum eins og mergbilun eða lifrabílan svo eitthvað sé nefnt.

Ef lyfið þolist illa er það minnkað um 40mg í einu, nema um alvarlega aukaverkun sé að ræða þá er meðferð stöðvuð. Lægsti skammtur við lyfjainntöku er 80mg.

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 til sex mánaða. 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

Helgi Sigurðsson, prófessor/yfirlæknir í krabbameinslækningum.

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

Heimildir

1. A. Grothey, E. Van Cutsem, A. Sobrero, *et al.* Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 381 (2013), pp. 303–312
2. R.J. Mayer, E. Van Cutsem, A. Falcone, *et al.* Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 372 (2015), pp. 1909–1919