

Leiðbeiningar um notkun á trastuzumab emtansin (Kadcyla[®])

Inngangur

Trastuzumab emtansin (Kadcyla[®]), er samtengt lyfjaefni sem beinist gegn HER2-sameindinni og inniheldur mannaðlagða and-HER2 IgG1 mótefnið trastuzumab, 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 trastuzumab sameind.

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

Trastuzumab emtansin hefur sama verkunarhátt og bæði trastuzumab (sjá klíniskar leiðbeiningar um Herceptin, trastuzumab) og DMI, frumudrepanði hluti trastuzumab emtansins, sem binst við túbúlín. Með því að hindra fjölliðun túbúlíns valda bæði DM1 og trastuzumab emtansin því að frumur stöðvast í G2/M-fasa frumuhingsins, sem leiðir til stýrðs frumudauða (apoptotic cell death). Niðurstöður úr in vitro mælingum á frumudrepanði 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.

Ábendingar

Brjóstakrabbamein – án meinvarpa

Trastuzumab emtansin sem einlyfjameðferð er ætlað til viðbótarmeðferðar fullorðinna sjúklinga með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein án meinvarpa (early breast cancer) sem eru með leifar ífarandi sjúkdóms í brjósti og/eða eitlum, eftir formeðferð með taxanlyfi og lyfi sem beinist að HER2.

Brjóstakrabbamein – með meinvörpum

Trastuzumab emtansin sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar fullorðinna sjúklinga með HER2 jákvætt, óskurðtækt, langt gengið staðbundið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum, sem áður hafa fengið trastuzumab 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
- 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 trastuzumab, 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 sjúklinga. 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 trastuzumab emtansin (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 capcítabine (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 trastuzumab emtansin 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 trastuzumab emtansin (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 trastuzumab emtansin (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 versunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk trastuzumab emtansin var 10,8 mánuðir, en var 5,7 mánuðir hjá hópnum sem fékk lapatinib ásamt capecitabíni; miðgildislengd heildarlifunar náðist ekki hjá hópnum sem fékk trastuzumab emtansin, en var 27,9 mánuðir hjá hópnum sem fékk lapatinib ásamt capecitabíni. Í rannsókninni sást ávinningur fyrir meginþorra skilgreindra undirhópa sjúklinga 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 trastuzumab emtansini og hins vegar trastuzumabi 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 trastuzumab emtansin 3,6 mg/kg í æð á 3 vikna fresti (alls 67 einstaklingar) eða trastuzumab 8 mg/kg í æð fylgt af trastuzumab 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 versunar sjúkdóms var 9,2 mánuðir hjá hópnum sem fékk trastuzumab ásamt docetaxeli og 14,2 mánuðir hjá hópnum sem fékk trastuzumab emtansin (áhættuhlutfall 0,59; p = 0,035) og var miðgildislengd eftirfylgni u.þ.b. 14 mánuðir hjá báðum hópnum. Tíðni hlutlægrar svörunar var 58,0% hjá hópnum sem fékk trastuzumab ásamt docetaxeli og 64,2% hjá hópnum sem fékk trastuzumab emtansin. Miðgildislengd svörunar náðist ekki hjá hópnum sem fékk trastuzumab emtansin, en var 9,5 mánuðir hjá samanburðarhópnum.

Rannsóknin TDM4374g var opin II. stigs klínísk rannsókn, þar sem allir fengu sömu meðferð, voru áhrif trastuzumab emtansins 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 (trastuzumab og lapatinib) ásamt krabbameinslyfjum (anthracýklín, taxan og capecitabín) sem formedferð eða viðbótarmedferð 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 trastuzumab emtansini 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 trastuzumab emtansins hjá öllum undirhópum barna við brjóstakrabbameini.

Aukaverkanir

Í framangreindum rannsóknum algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru hiti, blóðflagnafæð, uppköst, kviðverkir, ógleði, hægðatregða, niðurgangur, mæði og lungnabólga. Algengustu aukaverkanir ($\geq 25\%$) af trastuzumab emtansini voru blæðing (þ.m.t. blóðnasir), hækkuð gildi transamínasa, þreyta, vöðva- og beinverkir og höfuðverkur. Meirihluti tilkynntra 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 öndunarefíðleika (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 andnaðarheilkennis 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 trastuzumab emtansini. 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 trastuzumab emtansini fyrir fullt og allt.

Trastuzumab emtansin 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 trastuzumab emtansini. Fylgjast á náið með sjúklingum með blóðflagnafæð ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) og sjúklingum sem fá segavarnarmedferð (t.d. warfarín, heparín, létt heparín) meðan þeir fá meðferð með trastuzumab emtansini. Trastuzumab emtansin 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/mm³) á ekki að gefa trastuzumab emtansin fyrr en þeim hefur aftur fjölgað í stig 1 (≥75.000/mm³).

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

Fylgjast á náíð með sjúklingum með tilliti til innrennslis-, 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 trastuzumab emtansini. 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 trastuzumab emtansini fyrir fullt og allt.

Sjúklingar sem meðhöndlaðir eru með trastuzumab emtansini eru í aukinni hættu á vanstarfsemi vinstri slegils. Útfallsbrot vinstri slegils (left ventricular ejection fraction, LVEF) <40% hefur sést hjá sjúklingum sem hafa fengið trastuzumab emtansin 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 trastuzumabi 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 antracyklíni 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 ≥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 trastuzumab emtansini. Sjúklingar með útlægan taugakvilla af stigi 3 við upphaf rannsóknar voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum. Gera á hlé á meðferð með trastuzumab emtansini hjá sjúklingum sem fá útlægan taugakvilla af stigi 3 eða 4 þar til einkenni ganga til baka eða batna í ≤stig 2. Fylgjast á samfelld 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.

Meðferðarlengd

Brjóstakrabbamein án meinvarpa

Sjúklingar eiga að fá meðferð í alls 14 meðferðarlotur, nema sjúkdómurinn taki sig upp á ný eða eitúráhrif verði óviðráðanleg.

Brjóstakrabbamein með meinvörpum

Sjúklingar eiga að fá meðferð þar til sjúkdómurinn versnar eða eitúráhrif verða óviðráðanleg.

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

Umsóknarferli

Sótt er um heimild til að nota lyfið til lyfjanefndar Landspítala Í umsókn skal koma fram hvort sótt er um viðbótarmeðferð eða hefðbundna krabbameinsmeðferð. Auk þess 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 eins árs fyrir viðbótarmeðferð en sex mánaða í senn fyrir hefðbundinni meðferð að því tilskyldu að árangursmat meðferðar liggi fyrir við endurnýjun. Lyfið er að jafnaði gefið uns sjúkdómur ágerist eða aukaverkanir hindra frekari meðferð.

Höfundur og ábyrgðarmaður

Óskar Þór Jóhannsson, læknir.

Leiðbeiningarnar voru samdar í júní 2014 og uppfærðar í október 2020. Þær verða endurskoðaðar eigi síðar en að þremur árum liðnum en fyrr 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>.