

Notkunarleiðbeiningar fyrir cetúxímab (Erbix)

Inngangur

Cetúxímab er einstofna IgG₁ blendingsmótefni sem binst sértækt við vaxtarþáttarviðtaka þekjufruma (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) á eðlilegum frumum og æxlisfrumum sem tjá viðtakann. Binding cetúxímabs við viðtakann veldur samkeppnishindrun á bindingu EGF vaxtarþáttar (*epidermal growth factor*) sem og annarra vaxtarþátta svo sem TGF- α (transforming growth factor-alpha) við EGF viðtakann og hindrar þannig örvun þeirra á viðtakann. Bæði í *in vitro* og *in vivo* prófum hamlar cetúxímab fjölgun og lifun æxlisfrumna er yfirtjá EGFR. Engin hamlandi áhrif á æxlisvöxt sást hjá æxlisfrumum úr mönnum sem ekki tjáðu EGFR viðtakann. Ef cetúxímab var notað samhliða hefðbundnu krabbameinslyfjunum írinotecani og 5-flúoróúrasíli (5-FU) fékkst betri árangur í dýratilraunum en ef lyfin voru notuð ein sér.

Lyfið er skráð miðlægt í Evrópu og í Bandaríkjunum til meðferðar sjúklinga með krabbamein í ristli- eða endaparmi sem hafa meinvörp sem tjá EGFR þegar frumudrepani meðferð sem innihélt írinotecan hefur brugðist. Þær klínisku rannsóknir sem liggja til grundvallar skráningu lyfsins hafa verið gerðar hjá sjúklingum með frumæxli eða meinvarp er tjáði EGFR. Tjáning EGFR var mæld með ónæmisvefjaefnafræðilegum hætti (DakoCytomation EGFR pharmDx™ test kit) og fjöldi þeirra frumna og styrk litunar (litol/væg, veik til meðal og kröftug). Svörun sjúklinga við meðferð með cetúxímabi hefur þó hvorki sýnt samsvörun við fjölda litaðra frumna né styrk litunar.

Árangur

Í þeim gögnum sem liggja til grundvallar skráningu lyfsins hefur notkun þess einskorðast við sjúklinga er greinst hafa með meinvörp frá krabbameini í ristli eða endaparmi og sjúkdómurinn versnað á meðferð með írinotecani. Virkni cetúxímabs í samsettri meðferð með írinotecani var metin í 2 tveim klínískum rannsóknum. Alls 356 sjúklingar með ristil- eða endaparmskrabbamein með meinvörpum sem tjáði EGFR fengu samsettu meðferðina. Allir sjúklingar höfðu að minnsta kosti 60 á færniskala Karnofskys. Í annarri rannsókninni EMR 62 202-007 var virkni cetúxímabs ásamt írinotecani borin saman við cetúxímab eitt sér. IMCL CP02-9923 var opin rannsókn þar sem samsetta meðferðin var gefin. Í báðum rannsóknunum var cetúxímab gefið í þeim skömmtum sem lýst er í kaflanum: Skammtar og lyfjagjöf, hér á eftir.

Yfirlit yfir upplýsingar um virkni sem fengust í þessum rannsóknum er að finna í töflunni hér á eftir:

Rannsókn	N	ORR		DCR		PFS (mánuðir)		OS (mánuðir)	
		n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	Mið-gildi	95%CI	Mið-gildi	95%CI
Cetúxímab+ írínótecan									
EMR 62 202-007	218	50 (23)	18-29	121 (56)	49-62	4,1	2,8-4,3	8,6	7,6-9,6
IMCL CP02-9923	138	21 (15)	10-22	84 (61)	52-69	2,9	2,6-4,1	8,4	7,2-10,3
Cetúxímab									
EMR 62 202-007	111	12 (11)	6-18	36 (32)	24-42	1,5	1,4-2,0	6,9	5,6-9,1

ORR (*objective response rate*) = hlutlæg sjúkdómssvörun (alger- eða hlutasvörun),
 DCR (*disease control rate*) = sjúkdómshemlun (algera- eða hlutasvörun eða óbreytt sjúkdómsástand sem varir í að minnsta kosti 6 vikur),
 OS (*overall survival time*) = heildarlífunartími
 PFS (*progression-free survival*) = lífunartími án sjúkdómsversnunar
 CI (*confidence interval*) = vikmörk

Virgni samsettrar meðferðar með cetúxímabi ásamt írínótecani var tölfræðilega marktækt betri en einlyfja meðferð með cetúxímabi hvað varðar hlutlæga sjúkdómssvörun (ORR), sjúkdómshemlun (DCR) og miðað við lífunartíma án sjúkdómsversnunar (PFS). Lífunarávinningur (OS) var um einn og hálfur mánuður en sá munur var ekki tölfræðilega marktækur ($p = 0,48$). Ekki hafa enn verið gerðar skipulagðar rannsóknir með tilliti til áhrifa erbitux á lífsgæði.

Aukaverkanir

Aukaverkanir sem fram hafa komið í rannsóknum á cetúxímabi, ýmist einu sér eða með írínótecani reyndust eftirfarandi:

Alvarlegustu (3. eða 4. gráðu (US National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria, NCI-CTC)) aukaverkanir sem tengjast cetúxímabi eru:

Ofnæmisviðbrögð (3%), húðviðbrögð (1%), millivefslungnasjúkdómur (0.4%), hiti (5%), blóðsýking (3%), nýrnabilun (2%), lungnarek (1%), þurrkur (5% hjá þeim sem einnig fengu írínótecan, en 2% hjá þeim sem fengu cetúxímab eingöngu), svæsinni niðurgangur (6% hjá þeim sem einnig fengu írínótecan, en 0.2% hjá þeim sem fengu cetúxímab eingöngu).

Algengustu aukaverkanir hjá þeim sem fengu cetúxímab ásamt írínótecani voru:

Þrymlabólur (88%), þreyta/vanlíðan (73%), niðurgangur (72%), ógleði (55%), kviðverkir (45%) og uppköst (41%).

Algengustu aukaverkanir hjá þeim sem fengu cetúxímab eitt og sér voru:

Þrymlabólur (90%), þreyta/vanlíðan (48%), ógleði (29%), hiti (27%), hægðatregða (26%), kviðverkir (26%), höfuðverkur (26%) og niðurgangur (25%).

Engar vísbendingar eru um að írínótecan hafi áhrif á öryggi cetúxímabs eða öfugt. Í samsettri meðferð með írínótecani voru þær aukaverkanir sem tilkynnt var um til viðbótar þær sem vænta má við notkun írínóteccans (t.d. niðurgangur 72%, ógleði 55%, uppköst 41%, slímubólga, t.d. munnbólga 26%, sótthiti 33%, hvítfrumnafeð 25%, hárlós 22%).

Hvorki var sýnt fram á aldurstengdan mun á alvarleika og tíðni aukaverkana né mun milli kynja.

Sérstakar varúðarráðstafanir

Ofnæmisviðbrögð

Hjá u.þ.b. 19% sjúklinga er fá meðferð með cetúxímabi og írínóteccani og 21% þeirra sem fá cetúxímab eitt sér hafa komið fram ofnæmisviðbrögð meðan á meðferð með cetúxímabi stendur. Hjá um 3% þeirra sem fá bæði lyfin er um alvarlegt ofnæmi að ræða. Meðal einkenna vægs eða meðallagi alvarlegs ofnæmis (1. eða 2. gráðu) eru einkenni á borð við sótthita, kuldahtroll, ógleði, útbrot eða mæði. Alvarlegt ofnæmi (3. eða 4. gráðu) kemur venjulega fram meðan á fyrsta innrennsli cetúxímabs stendur eða innan 1 klst. eftir að því lýkur en getur komið fram eftir nokkrar klukkustundir og því ráðlagt að vara sjúklinga við slíkum síðbúnum viðbrögðum og gefa þeim fyrirmæli um að hafa samband við lækinn verði þeirra vart. Meðal einkenna eru bráð þrengsli í öndunarvegum (berkjukrampi, sog, hvæs, talörðugleikar), ofsakláði og/eða lágþrýstingur. Fáí sjúklingurinn vægt eða í meðallagi alvarlegt (1. eða 2. gráðu) ofnæmi, má minnka innrennslishraðann. Ráðlagt er að halda sig við þennan minni innrennslishraða við síðari gjafir lyfsins. Ef fram kemur alvarlegt ofnæmi verður tafarlaust og til frambúðar að hætta cetúxímab meðferð og nauðsynlegt getur verið að grípa til bráðameðferðar. Mælt er með sérstakri varúð þegar um er að ræða sjúklinga með skerta líkamsgetu eða eru haldnir hjarta- og lungnasjúkdómi. Mælt er með að adrenalín, barksterar, andhistamín til gjafar í æð, berkjuvíkkandi lyf og súrefni séu tiltæk þegar meðferð er gefin með cetúxímabi.

Millivefslungnasjúkdómur

Millivefslungnasjúkdómur (interstitial lung disease, ILD) sást hjá 3/774 sjúklingum er fengu meðferð með cetúxímabi og hjá tveimur sjúklingum með þekktan lungnasjúkdóm versnaði hann á meðferð. Til viðbótar er vitað um einn sjúkling sem fékk ILD meðan á meðferð með cisplatíni og cetúxímabi stóð. Beint orsakasamband er ekki þekkt, en mælt er með að ef ný og skyndileg lungnaeinkenni koma fram hjá sjúklingi sem fær meðferð með cetúxímabi eða ef fyrri lungnaeinkenni versna, skal meðferð með cetúxímab stöðvuð og sjúklingur rannsakaður með tilliti til millivefslungnasjúkdóms. Ef hann greinist skal meðferð með cetúxímabi hætt.

Húðviðbrögð

Húðviðbrögð hafa komið fram hjá yfir 80% sjúklinga; u.þ.b. 15% þeirra eru alvarleg. Þau koma aðallega fram sem útbrot í ætt við þrymlabólur og/eða sjaldnar sem naglasjúkdómar (t.d. naglgerðisbólga). Flest húðviðbrögð koma fram á fyrstu meðferðarvikunni. Þau hjaðna venjulega eftir að meðferð er hætt. Samkvæmt NCI-CTC einkennast 2. stigs viðbrögð í húð af útbrotum á allt að 50% af líkamsyfirborði, en 3. stigs viðbrögð ná til > 50% af líkamsyfirborði. Hætta er á sýkingum í kjölfar útbrotu og skal sjúklingum fylgt eftir með tilliti til þess. Ekki er mælt með meðferð með sterum. Hjá þeim sjúklingum sem fá væg einkenni þarf ekki að breyta skammtastærð. Hjá þeim sjúklingum sem fá alvarleg útbrot skal hins vegar aðlaga framtíðar skömmtun samanber kafla um skammtaðlögun hér að neðan.

Frábendingar

Þekkt alvarlegt ofnæmi (3. eða 4. gráðu) gegn cetúxímabi eða öðrum blendingsmótefnum. Lyfið er ekki ætlað börnum, barnshafandi konum eða konum með barn á brjósti. Vitað er að EGFR á þátt í fósturþroska og önnur IgG₁ mótefni hafa reynst komast yfir fylgju þótt engar rannsóknir úr dýratilraunum liggi fyrir er ráðlagt að gefa barnshafandi konu cetúxímab einungis ef ávinningur meðferðarinnar er talinn veða þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið.

Skammtar og lyfjagjöf:

Cetúxímab er gefið í hleðsluskammtinum 400 mg/m² sem 120 mínútna innrennsli í æð sem ein stök gjöf. Mesti innrennslishraði er 5 ml/mín. Cetúxímab er síðan gefið vikulega í viðhaldskammti 250 mg/m² sem 60 mínútna innrennsli í æð. Mælt er með forgjöf með H₁ blokka (t.d. 50 mg dífenhýdramín i.v.). Hafa skal viðbúnað til að bregðast við alvarlegum ofnæmisviðbrögðum sbr. ofan.

Ef sjúklingur fær væg til meðalsterk ofnæmisviðbrögð (1. eða 2. gráðu) meðan á meðferð stendur skal minnka skammt til frambúðar um helming. Ef sjúklingur fær alvarleg viðbrögð (3. eða 4. gráðu) skal meðferð hætt. Ef sjúklingur fær alvarleg húðútbrot skal aðlaga skammta samkvæmt eftirfarandi:

Alvarleg útbrot	Cetúxímab gjöf	Próun	Breyting á skömmtum
Fyrsta skipti	Fresta gjöf um 1 til 2 vikur	Bati Enginn bati	Gefa áfram 250 mg/m ² Hætta gjöf
Annað skipti	Fresta gjöf um 1 til 2 vikur	Bati Enginn bati	Minnka skammt í 200 mg/m ² Hætta gjöf
Þriðja skipti	Fresta gjöf um 1 til 2 vikur	Bati Enginn bati	Minnka skammt í 150 mg/m ² Hætta gjöf
Fjórða skipti	Hætta gjöf		

Nánar um gjöf lyfsins vísast til innleggsseðils og samantekt um eiginleika lyfsins.

Ábending:

Cetuximab samhliða írínótecani er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með ristil- eða endaparmskrabbamein með meinvörpum og tjáir EGFR þegar frumdrepani meðferð sem innihélt írínótecan hefur brugðist. Sjúklingur þarf að ná > 60 á færniskala Karnofsky og lífslíkur skulu vera metnar meiri en 3 mánuðir.

Meðferðarlengd:

Lyfið er að jafnaði gefið uns vart verður við að sjúkdómur ágerist eða aukaverkanir hindri frekari meðferð. Mat á meðferðarárangri skal gert á 6 vikna fresti fyrstu 24 vikur meðferðarinnar og á 3ja mánaða fresti eftir það. Greinargerð um sjúkdómssvörun og meðferðarárangur sendist til Deildar lyfjamála.

Skriflega umsókn þarf að senda til þjónustudeildar lyfjasviðs áður en meðferð með lyfinu hefst þar sem fram kemur; nafn, kennitala, sjúkdómsgreining og staða, fyrri lyfjameðferð, niðurstaða EGFR-prófs og niðurstaða færnismats samkvæmt Karnofsky skala.

Kostnaðarmat:

Meðferð á 80 kg (2,0 m²) einstaklingi í 6 mánuði ef gefinn er 180 mg af irinótecani/m² þriðju hvora viku.

Erbitux:	800 mg	231.610 kr (í 1 skipti)
	400 mg	<u>2.895.125</u> kr (25 skipti)
Samtals		3.126.735 kr

Irinótecan: 300 mg 493.000 kr (8 skipti),

Heildarlyfjakostnaður: 3.619.735 kr

Þessar leiðbeiningar voru samdar vorið 2005 og verða endurskoðaðar eigi síðar en að þremur árum liðnum en þó fyrr ef ástæða þykir til.

Ábyrgðarmaður: Óskar Þór Jóhannsson, læknir