

# Klínískar leiðbeiningar um S merkt lyf

## Heiti lyfs

Súnitíníb malate, Sutent®

## Inngangur

Þar til nýlega hefur nýrnafrumkrabbamein með meinvörpum og æxli í stoðvef maga og þarma (GIST) verið sjúkdómar sem löngum hafa verið taldir ónæmir fyrir hefðbundinni krabbameinsmeðferð. Tiltölulega lítill hluti sjúklinga með nýrnafrumkrabbamein svarar interferon- $\alpha$  eða interleukín-2 meðferð sem var áður staðalmeðferð við þennan sjúkdóm.

Með tilkomu nýs lyfjaflokks sem verka á ýmsa vaxtarþætti og/eða æðanýmyndun, hafa bæst við meðferðarmöguleikar sem hafa í rannsóknum sýnt lengri lifun án sjúkdómsframgangs (PFS) og aukna tíðni æxlisminnkunar. Súnitíníb (Sutent®) er eitt þessara lyfja. Lyfið hefur verið notað eftir að meðferð með interferón- $\alpha$  meðferð við nýrnafrumkrabbameini hefur brugðist en nýjar rannsóknir hafa staðfest að súnitíníb gefur betri árangur en interferón- $\alpha$  sem fyrsta meðferð við dreifðu nýrnafrumkrabbameini.

Við æxli í stoðvef maga og þarma (GIST) hafa rannsóknir sýnt lengri lifun án sjúkdómsframgangs hjá sjúklingum sem fengu súnitíníb, miðað við lyfleysu, þegar meðferð með imatíníbi gagnast ekki lengur,

## Samantekt um lyfið

### 1. Verkunarmáti lyfs og lyfjafræðilegar upplýsingar

Súnitíníb er fjölkínasahemill sem verkar á fjölda kerfa sem stuðla að vexti og nýæðamyndun frumnanna, ss PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ , VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, KIT, FLT3, CSF-1R og RET. Hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) lyfsins næst eftir 6-12 klst. ( $T_{max}$ ) eftir inntöku, 90-95% er bundið plasmapróteini. Umbrot eiga sér stað í lifur og umbrotsefni útskiljast aðallega með hægðum.

### 2. Ábendingar

Súnitíníb er ætlað sjúklingum með annars vegar dreift nýrnafrumkrabbamein og hins vegar æxli í stoðvef maga og þarma (GIST) sjúklingum, sem hafa ekki svarað imatíníbi meðferð, eða þegar hún er hætt að virka eða sjúklingur ekki talinn þola þá meðferð. Sjúklingar þurfa að hafa færnishæfni samkvæmt ECOG skala  $\leq 2$ , án alvarlegrar hjarta- eða nýrnabilunar og áætlaða lífslengd  $> 3$  mánuði.

### 3. Frábendingar

Ofnæmi fyrir súnitíníbi eða öðrum innihaldsefnum Sutent®.

### 4. Milliverkanir

Öflugir CYP3A4 örvar, ss rifampín, dexamethasón, phenýtóin, carbamazepín, fenóbarbital og Jóhannesarjurt minnka blóðþéttni og AUC súnitíníbs. Öflugir CYP3A4 hemlar, ss ketókonazól, ritónavír, erýthrómýcín og greipaldinsafi geta aukið blóðþéttni súnitíníbs. Gæta skal varúðar við notkun þessara lyfja samhliða súnitíníbi.

## 5. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Húðútbrot, handa-fótaheilkenni, hækkaður blóðþrýstingur, blæðingar, meltingarfæraeinkenni og blóðkornafæð geta komið fyrir, og þá oftast á fyrstu vikum meðferðar. Mælt með reglulegu eftirliti í upphafi meðferðar með tilliti til þessa. Skammtalækkun eða tímabundið hlé á meðferð skal gert í samræmi við alvarleika aukaverkana.

## 6. Meðganga og brjóstgjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir notkun súnitíníbs hjá barnshafandi konum en dýratilraunir benda til eiturverkana á föstur.

Ekki skal gefa lyfið barnshafandi konum nema brýna nauðsyn beri til. Ráðlagt er að nota örugga getnaðarvörn meðan á súnitíníb meðferð stendur.

Súnitíníb og umbrotsefni þess skiljast út í rottumjólki en ekki er vitað hvort það gerist hjá mönnum. Vegna mögulegra alvarlegra eituráhrifa á brjóstmylkinga ættu konur á súnitíníb meðferð ekki að gefa brjóst.

## 7. Skammtar, gjöf og fyrirhuguð meðferðarlengd

Ráðlagður skammtur er: 50 mg po á dag í 4 vikur og síðan hlé í 2 vikur, meðferðarlotur með sama hætti áfram eins lengi og meðferð skilar árangri og aukaverkanir teljast ásættanlegar. Skammtabreytingar eru gerðar með 12.5 mg í senn, þó ekki hærra en í 87,5 mg á dag eða lægra en í 37,5 mg á dag.

## 8. Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanir sem lýst hefur verið eru (öll CTC-stig): húðbreytingar (30%), breytingar á bragðskyni (28%), blæðingar (26%), hækkaður blóðþrýstingur (16%), særindi í munnholi (14%), meltingarfæraeinkenni (ógleði, niðurgangur, uppköst, meltingarónot), gráðu 3-4 hvítkornafæð (14%), gráðu 3-4 blóðflagnafæð (4.5%).<sup>1-4</sup>

## Eftirfylgni

Stigunarrannsókn (tölvusneiðmynd eða besta rannsókn hverju sinni að mati læknisins) skal framkvæma eftir þriggja mánaða meðferð eða fyrr ef grunur er um versnandi sjúkdóm. Ef sjúkdómurinn ágerist ekki, er mælt með áframhaldandi meðferð.

## **Væntingar/ávinningur meðferðarinnar**

### **Dreift nýrnafrumukrabbamein:**

Ein slembivals- og tvær opnar (ekki slembival) rannsóknir liggja til grundvallar: Í slembivalsrannsókninni var súnitínib borið saman við interferón- $\alpha$  meðferð. Hópurinn (n=375) sem fékk súnitínib hafði heildarsvörunartíðni (ORR): 31% og hópurinn (n=375) sem fékk interferón- $\alpha$  hafði heildarsvörunartíðni (ORR) 6%. Svörunin varaði að meðaltali í 11 mánuði hjá þeim sem fengu súnitínib en 5 mánuði hjá þeim sem fengu interferón- $\alpha$  (p<0.001). Sjúklingar sem fengu súnitínib höfðu marktækt betri lífsgæði en þeir sem fengu interferón- $\alpha$  (p<0.001).<sup>1</sup> Í fyrri af tveimur opnum rannsóknum, hafði meðferðarhópurinn (n=106) heildarsvörunartíðni (ORR): 25.5% og varaði svörunin að meðaltali í 27.1 viku.<sup>2</sup> Í seinni rannsókninni (n=63) var ORR: 36.5% og varaði að meðaltali í 54 vikur.<sup>3</sup> Ekki liggja fyrir niðurstöður um lifunarávinning af meðferðinni. Engar lyfleysustýrðar rannsóknir hafa verið gerðar af siðfræðilegum ástæðum.

### **Æxli í stoðvef maga og þarma (GIST):**

Ein slembivalsrannsókn liggur til grundvallar: í þeirri rannsókn höfðu sjúklingar sem fengu súnitínib (n= 207) marktækt lengri tíma án sjúkdómsaukningar (TTP): 28.9 vikur, miðað við sjúklinga sem fengu lyfleysu (n=105): 5.1 vika. Dánarlíkur voru tvöfalt hærri hjá sjúklingum í lyfleysuhópnum miðað við þá sem fengu súnitínib.<sup>4</sup>

## **Áætlaður fjöldi sjúklinga á ári**

Dreift nýrnafrumukrabbamein: 10-15.

Æxli í stoðvef maga og þarma: 1

## **Kostnaðarmat/hagkvæmni m.t.t. ávinnings**

Kostnaður við súnitínib í ráðlögðum skammti í 12 mánuði fyrir einn sjúkling er 5,4 millj. kr. Árangur við meðferð illkynja sjúkdóms af þessu tagi miðast við minnkun einkenna ekki síður en minnkun sjúkdóms. Hagkvæmni fæst væntanlega með færri heimsóknum á sjúkrahús, fækkun sjúkrahúsinnlagna, minni þörf fyrir stoðmeðferð og lengri lifun sjúklinga með stöðugan sjúkdóm. Ekki liggja fyrir heilsuhagfræðirannsóknir á þessu stigi.

## **Heimildir**

1. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007;356:115-24
2. Motzer RJ, Rimi BI, Bukowski RM et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*, 2006;295:2516-24
3. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2006;24:16-24.
4. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368: 1329-38

## **Heimild fyrir notkun lyfsins**

### **1. Umsóknarferli**

Sækja þarf um einstaklingsbundna heimild fyrir hvern sjúkling til deildar lyfjamála.

### **2. Hverjir mega ávísa lyfinu**

Sérfræðingar í krabbameinslækningum

**Ábyrgðarmaður Ásgerður Sverrisdóttir, krabbameinslæknir.  
Endurskoðað 21.03.2007**