

Klínískar leiðbeiningar um trastúzúmað

EFNISYFIRLIT

INNGANGUR	3
SAMANTEKT UM LYFIÐ	3
1. Verkunarmáti lyfs og lyfjafræðilegar upplýsingar	3
2. Ábendingar	3
Dreift brjóstakrabbamein	3
Nýgreint brjóstakrabbamein	3
Dreift magakrabbamein	3
3. Frábendingar og sérstök varnaðarorð	3
4. Milliverkanir	4
5. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun	4
6. Meðganga og brjóstagiöf	4
7. Skammtar, gjöf og meðferðarlengd	4
Dreift brjóstakrabbamein	4
Ef trastúzúmab er gefið á 3ja vikna fresti	5
Ef trastúzúmab er gefið vikulega	5
Gjöf ásamt dócetaxeli og paclitaxeli	5
Gjöf ásamt arómatasa hemlí	5
Viðbótarmeðferð við nýgreindu brjóstakrabbameini:	5
Dreift magakrabbamein	5
8. Aukaverkanir	5
EFTIRFYLGNI	5
VÆNTINGAR/ÁVINNINGUR MEÐFERÐARINNAR	5
ÁÆTLAÐUR FJÖLDI SJÚKLINGA	6
HEIMILDIR	6
ENDURSKOÐUN	7
ÁBYRGÐARMENN	7
Hverjir mega ávísa lyfinu	7

Klínískar leiðbeiningar um trastúzúrab

INNGANGUR

Trastúzúrab er einstofna mótefni sem notað er við meðferð krabbameins í brjóstum og í maga eða maga-vélindamótum sem yfirtjá HER2 próteinið eða bera í sér genamögnun HER2 erfðavísis.

SAMANTEKT UM LYFIÐ

1. Verkunarmáti og lyfjafræðilegar upplýsingar

Trastúzúrab er mannaaðlagað IgG₁ einstofna mótefni framleitt í eggjastokkafrumulínu úr kínverskum hömstrum. Lyfið binst sértækt próteini utanfrumuhluta þekjufrumuvaxtarviðtaka 2 (Epidermal growth factor receptor 2, EGFR2; HER2). Binding trastúzúrab við HER2 hamlar bindigetu þess við aðra þekjufrumuvaxtarviðtaka og þar með vaxtarhvatningu þeirra, en auk þess hvetur binding trastúzúrab til mótefnaháðs dráps krabbameinsfrumnanna (antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC).

2. Ábendingar

Dreift brjóstakrabbamein

Trastúzúrab er ætlað til meðferðar sjúklinga með HER2 jákvætt dreift brjóstakrabbamein:

- Einlyfjameðferð sjúklinga sem hafa fengið a.m.k. tvær fyrri krabbameinslyfjameðferðir við dreifðum sjúkdómi. Fyrri meðferð skal hafa falið í sér a.m.k. antracýklin og taxan nema hjá þeim sjúklingum þar sem þessi meðferð hentar ekki.
- Sjúklingar með hormónaviðtaka jákvæð æxli og hormónameðferð hefur brugðist hjá.
- Gefið ásamt paclitaxeli til meðferðar sjúklinga sem hafa ekki fengið krabbameinslyfjameðferð við dreifðum sjúkdómi og antracýklin hentar ekki.
- Gefið ásamt dócetaxeli til meðferðar sjúklinga sem hafa ekki fengið krabbameinslyfjameðferð við dreifðum sjúkdómi
- Gefið ásamt arómatasahemli til meðferðar sjúklinga eftir tíðahvörf með hormónaviðtaka jákvætt dreift brjóstakrabbamein sem ekki hafa fengið meðferð með trastúzúrab áður.

Nýgreint brjóstakrabbamein

Trastúzúrab er ætlað til viðbótarmeðferðar (adjuvant) sjúklinga með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein eftir aðgerð, krabbameinslyfjameðferð (neoadjuvant/adjuvant) og geislameðferð (ef við á) þar sem meinvörp eru ekki þekkt.

Dreift magakrabbamein

Trastúzúrab ásamt capecitabíni eða 5-flúórouracíli og cisplatíni er ætlað til meðferðar sjúklinga með kirtilfrumukrabbamein í maga eða maga-vélindamótum með HER2 yfirtjáningu sem hafa ekki fengið fyrri krabbameinslyfjameðferð og ECOG færnismat 0-1.

3. Frábendingar og sérstök varnaðarorð

Ofnæmi fyrir trastúzúmabi, nagdýrapróteinum eða einhverju innihaldsefnanna. Alvarleg hvíldarmæði vegna langt gengins æxlisvaxtar og þörf fyrir súrefnisgjöf.

Í þeim lykirlansóknum, sem skráning lyfsins byggir á, voru sjúklingar með eftirtalið útilokaðir frá þátttöku og því ekki hægt að mæla með trastúzúmab meðferð ef eftirfarandi á við:

Útfallsbrot vinstra slegils $\leq 55\%$

Saga um staðfesta hjartabilun

Alvarlegar hjartsláttartruflanir

Hjartaöng sem krefst meðferðar

Klínískt marktækan hjartalokusjúkdóm

Merki um hjartafleygdrep á hjartalínuriti

Vanstýrðan háþrýsting

4. Milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Ekki er hægt að útiloka áhættu vegna samhliða lyfjagjafar.

5. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Trastúzúmab meðferð hefur tengst skerðingu á útfallsbroti vinstri slegils. Við meðferð með trastúzúmabi einu sér hafa um 5% sjúklinga fengið eiturvefni á hjartavöðva en ef það er gefið ásamt anthracýklínunum er hlutfallið 27% og 13% ef það er gefið með paclitaxeli. Ekki er vitað með vissu hvernig trastúzúmab veldur þessum áhrifum á hjarta en vitað er að þau eru sýnu minni en af anthracýklínunum og geta gengið til baka ef meðferð er hætt. Ekki eru til gagnreyndar leiðbeiningar um skimun og eftirlit hvað varðar hjartastarfsemi hjá sjúklingum á trastúzúmab meðferð þó er mælt með mælingu á útfallsbroti í upphafi meðferðar og síðan á þriggja mánaða fresti og þegar einkenni benda til hjartabilunar. Falli útfallsbrot um 10% og niður fyrir 50% á að fresta gjöf trastúzúmabs og mæla útfallsbrot á nýjan leik eftir u.þ.b. 3 vikur. Slíkum sjúklingum skal vísað til hjartalækis til mats. Ekki skal gefa trastúzúmab ásamt anthracýklínunum nema innan ramma klínískra rannsókna.

Bráð ofnæmislík einkenni koma fram hjá $<10\%$ sjúklinga í tengslum við innrennslisgjöf trastúzúmabs. Einkenni geta verið astmalík einkenni með andnauð, blóðþrýstingsfalli, ofsakláða og ofsabjúg. Þessar aukaverkanir koma yfirleitt fram innan 2½ klst. frá upphafi lyfjagjafar. Mælt er með að fylgst sé með sjúklingum í a.m.k. 4½ klst. þegar lyfið er gefið í fyrsta skipti og í 30 mínútur eftir síðari gjafir. Hætta skal trastúzúmab innrennslis ef slík viðbrögð koma fram og fylgjast með sjúklingnum þar til einkenni hafa gengið til baka. Unnt er að minnka líkur á slíkum viðbrögðum með lyfjaforgjöf með andhistamínum, sterum og bólgueyðandi lyfjum.

6. Meðganga og brjóstagjöf

Dýratilraunir hafa ekki sýnt fram á truflanir á frjósemi eða skaðleg einkenni á fóstur, en vegna skorts á upplýsingum er ekki mælt með gjöf trastúzúmabs á meðgöngu. Vitað er að lyfið fer yfir fylgju og greint hefur verið frá einstaka tilvikum legvatnsbrests hjá konum.

Dýratilraunir hafa sýnt frammá að trastúzúmab skilst út í brjóstamjólk. Þótt ekki sé vitað hvort sama gildir um menn, er ekki mælt með að hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir lok meðferðar.

7. Skammtar, gjöf og meðferðarlengd

Dreift brjóstakrabbamein

Rannsóknir á lyfjahvörfum trastúzúmabs hafa sýnt að serum þéttni trastúzúmabs er sambærileg eftir gjöf á 3ja vikna fresti og vikulega.

Ef trastúzúmab er gefið á 3ja vikna fresti

Mælt er með að hleðsluskammtur sé 8 mg/kg og síðan 6mg/kg á 3ja vikna fresti. Mælt er með að innrennslistíminn sé 90 mínútur.

Ef trastúzúmab er gefið vikulega

Mælt er með hleðsluskammti 4mg/kg gefið í innrennsli á 90 mínútum og síðan vikulega 2mg/kg. Ef upphafskammtur þolist vel má gefa síðari skammta á 30 mínútum.

Gjöf ásamt dócetaxeli og paclitaxeli

Í lykilrannsóknum var paclitaxel eða dócetaxel gefið daginn eftir gjöf fyrsta trastúzúmab skammtsins, en strax eftir gjöf síðari skammta trastúzúmabs.

Gjöf ásamt arómatasa hemli

Í lykilrannsókn var trastúzúmab og anastrózól gefið samtímis.

Viðbótarmeðferð við nýgreindu brjóstakrabbameini

Trastúsúmab má gefa annað hvort vikulega eða á þriggja vikna fresti. Ef það er gefið á þriggja vikna festi er mælt með upphafs hleðsluskammti 8mg/kg og síðan 6mg/kg á 3ja vikna fresti. Við vikulega gjöf (upphafs hleðsluskammtur 4mg/kg og síðan 2mg/kg vikulega) ásamt paclitaxeli í kjölfar krabbameinslyfjameðferðar með doxórubicíni og cýklófosfamíði.

Dreift magakrabbamein

Mælt er með upphafs hleðsluskammti 8mg/kg og síðan viðhaldsskammtur 6mg/kg á 3ja vikna fresti.

8. Aukaverkanir

Varðandi aukaverkanir vísast í kafla 5 "Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun". Af öðrum aukaverkunum má nefna að þótt trastúzúmab eitt sér hafi lítil áhrif á beinmerg getur það aukið umfang hvítkornafæðar af völdum krabbameinslyfja sem gefin eru samhliða. Algengar aukaverkanir eru: höfuðverkur, brjóst- og kviðverkir, þróttleysi, vöðva- og liðverkir, hrollur, hiti, niðurgangur, hósti, útbrot, aukin tíðni sýkinga og svefnraskanir. Sjaldgæf tilfelli af alvarlegri millivefslungnabólgu hafa komið fram. Þar sem trastúzúmab er sjaldnast gefið eitt sér getur reynst örðugt að greina aukaverkanir þess frá aukaverkunum annarra lyfja sem gefin eru samtímis.

EFTIRFYLGNI

Þegar trastúzúmab er gefið sem viðbótarmeðferð (adjuvant) við nýgreindu brjóstakrabbameini skal meðferðin standa í 1 ár, eða þar til sjúkdómur tekur sig upp að nýju.

Við meðferð dreifðs brjóstakrabbameins skal meta árangur meðferðar á 8-12 vikna fresti (eða eftir 3-4 meðferðir). Mæla ber útfallsbrot vinstra slegils ekki sjaldnar en á 3 mánaða fresti. Meðferð skal hætt við sjúkdómsversnun.

Við meðferð magakrabbameins skal meta árangur meðferðar á 8-12 vikna fresti (eða eftir 3-4 meðferðir). Mæla ber útfallsbrot vinstra slegils ekki sjaldnar en á 3 mánaða fresti. Meðferð skal hætt við sjúkdómsversnun.

VÆNTINGAR/ÁVINNINGUR MEÐFERÐARINNAR

Dreift brjóstakrabbamein. Tími að sjúkdómsversnun lengdist úr 4,6 mánuðum í 7,4 mánuði þegar trastúzúrab var gefið ásamt öðrum krabbameinslyfjum. Í trastúzúrab hópnum var svörunarhlutfall 50% en 30% hjá þeim sem ekki fengu trastúzúrab. Svörunarlengd var 9,1 vs. 6,1 mánuður í viðmiðunarhópnum. Miðgildi lifunar var 21 mánuður hjá þeim sem fengu einnig trastúzúrab vs. 20,3 mánuðir í hinum hópnum.

Dreift magakrabbamein. Skráningarrannsókn sýndi að heildarlifun sjúklinga sem fengu krabbameinslyfjameðferð ásamt trastúzúrab lengdist um 4,2 mánuði (16 mánuðir vs. 11.8 mánuðir) samanborið við þá sem eingöngu fengu krabbameinslyfjameðferð. Einnig var sýnt fram á lengingu á tíma að sjúkdómsversnun, um 2,1 mánuð (7,6 mánuðir vs. 5,5 mánuðir) hjá þeim fengu meðferð með trastúzúrab. Engin mælanleg áhrif á lifun sjúklinga sást hjá þeim sem höfðu ECOG færnismat 2 við upphaf meðferðarinnar.

ÁÆTLAÐUR FJÖLDI SJÚKLINGA

Athuganir Rannsóknastofu Háskólans í meinafræði á fjölda þeirra sem greinst hafa á Íslandi með brjóstakrabbamein benda til að aukna tjáningu/mögnun á HER2 próteini megi finna hjá um 15% þeirra. Ef reiknað er með að um 180 konur greinist árlega með brjóstakrabbamein má gera ráð fyrir að 27 þeirra séu HER2 jákvæð. Erfiðara er að áætla fjölda þeirra kvenna sem greinast með meinvörp sem eru HER2 jákvæð. Líklegt er þó að heildarfjöldi einstaklinga þar sem meðferð með trastúzúrab kemur til greina sé um 40 einstaklingar á ári.

Gera má ráð fyrir að u.þ.b. 20 sjúklingar af þeim sem greinast með magakrabbamein séu með ábendingu fyrir krabbameinslyfjameðferð, en 16% þeirra (3-4 sjúklingar) með sterkt HER2 jákvæð æxli og trastúzúrab því kjörmeðferð fyrir þá.

HEIMILDIR

1. Hudis CA. Trastuzumab – Mechanism of action and use in clinical practice. N Engl J Med 2007;357:39-51.
2. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1659-72.
3. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1673-84
4. Bang Y-J, Cutsem EV, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomized controlled trial. Lancet 2010;376:687-97
5. The clinical effectiveness and cost effectiveness of trastuzumab for breast cancer, (klínískar leiðbeiningar uppfærðar janúar 2011) National Institute for Health and Clinical Excellence Sótt 08.08.2011 á <http://guidance.nice.org.uk/TA34>
6. Trastuzumab for the adjuvant treatment of early-stage HER2-positive breast cancer, (klínískar leiðbeiningar uppfærðar mars 2011) National Institute for Health and Clinical Excellence (Sótt 08.08.2011 á <http://guidance.nice.org.uk/TA107>
7. Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer, (klínískar leiðbeiningar uppfærðar janúar 2011) National Institute for Health and Clinical Excellence Sótt 08.08.2011 á <http://guidance.nice.org.uk/TA208>

ENDURSKOÐUN

Endurskoðun í júní 2013, þó fyrr ef nýjar upplýsingar koma fram.

ÁBYRGÐARMENN

Óskar Þór Jóhannsson, krabbameinslæknir

Friðbjörn Sigurðsson, krabbameinslæknir

Umsóknarferli

Fylla skal út eyðublaðið: Trastúzúmab (Herceptin®) meðferð/viðbótarmeðferð (adjuvant) við HER2 jákvæðu brjóstakrabbameini sem sendist til deildar lyfjamála.

Hverjir mega ávísa lyfinu

Sérfræðingar í krabbameinslækningum