

Leiðbeiningar um notkun á brentuximab vedotin (Adcetris®)

Inngangur

Brentuximab vedotin er mótefni samtengt við lyf (antibody drug conjugate, ADC) sem skilar æxlishefjandi efni er veldur stýrðum frumudauða á sértækan hátt í æxlisfrumum sem tjá CD30. Hefðbundin Hodgkins eitlaæxli (HL), altæk villivaxtar- stóreitolfrumuæxli (sALCL) og undirflokkar T-eitolfrumnaæxlis í húð (CTCL) (þ.m.t. húðeitolvefjaæxli (MF)) og frumkomið villivaxtarstóreitolfrumuæxli í húð (pcALCL)) tjá CD30 sem mótefni á yfirborði illkynja frumna sinna. Þessi tjáning er óháð stigi sjúkdómsins, fyrri meðferðum eða hugsanlegri ígræðslu. Þessir eiginleikar gera CD30 að marksvæði fyrir meðferð. Lyfið hefur verið skráð í Bandaríkjunum og Evrópu, þar með talið á Íslandi.

Ábendingar

- Brentuximab vedotin (Adcetris) er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með CD30+ Hodgkins eitlaæxli (HL) sem hefur tekið sig upp aftur eða svarar ekki meðferð:
 1. eftir samgena stofnfrumuígræðslu (autologous stem cell transplant, ASCT) eða
 2. eftir að minnsta kosti tvær fyrri meðferðir og þegar ASCT eða fjöllyfja krabbameinsmeðferð kemur ekki til greina.
- Brentuximab vedotin (Adcetris) er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með CD30+ Hodgkins eitlaæxli (HL) þar sem aukin hættu er á bakslagi eða versnun sjúkdóms eftir samgena stofnfrumuígræðslu (ASCT),
- Brentuximab vedotin (Adcetris) er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með altæk villivaxtarstóreitolfrumuæxli (systemic anaplastic large cell lymphoma, sALCL) sem hefur tekið sig upp aftur eða svarar ekki meðferð.

Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna. Samhliða notkun bleomycins og brentuximab vedotins veldur eiturverkunum á lungu.

Árangur

Búið er að sýna fram á gagnsemi brentuximab vedotin við þrjár ábendingar í Hodgkins sjúkdómi. Rannsókn sem birtist í maí 2015 (Moskowitz et al) sýndi fram á að meðferð með brentuximab vedotin eftir samgena stofnfrumuígræðslu hjá sjúklingum í verulegri

endurkomuhættu bætti framgangsfría lifun (PFS) í 43 mánuði miðað við 24 mánuði í lyfleysuhópi.

Í ítalskri rannsókn (Zinzani etal) var sýnt fram á marktæka svörun hjá mikið meðhöndluðum sjúklingum, þeir höfðu að meðaltali fengið 4 tegundir meðferða en allt upp í 13. Besta svörun kom fram eftir 3-4 meðferðir. Heildarsvörn var 70.7% og þar af fengu 21.5% fulla meðferðarsvörun (CR).

Brentuximab hefur verið skráð í meðferð T-frumueitilæxla í húð (CTLC/ MF), sem tjáir CD30, bæði hjá FDA og EMA, var skráð í nóvember 2017 hjá FDA fyrir sjúklinga með MF sem hafa fengið a.m.k. eina fyrri krabbameinslyfjameðferð. Fasa II rannsókn (Krathen er at, Blood 2012) sýndi 68% heildarsvörun hjá mikið meðhöndluðum sjúklingum og meðaltími til svörunar var 6 vikur (3-18). Við 36 vikur voru 73% án merkja um framgang sjúkdóms (PFS).

Skráningin hjá FDA í meðferð á altæku villivaxtarstóreitolfrumuæxli (systemic anaplastic large cell lymphoma, cALCL) og CTLC/MF byggðist á ALKANZA-rannsókninni sem var birt í ágúst 2017. Meðferðin var gefin á 3ja vikna fresti í allt að 48 vikur (16 skipti) eða fram að framgangi sjúkdóms eða þar til óásættanlegar aukaverkanir komu fram. Eftir tæplega 23 mánaða eftirfylgi var framgangsfría lifun (PFS) 16,7 mánuðir á brentuximab og 3,5 mánuðir hjá samanburðarhópi (physician's choice) og ORR 65% og CR 16% með brentuximab borið saman við 10% og 0% í samanburðarhópnum.

Aukaverkanir

Sjá nánar lista yfir aukaverkanir í sérlyfjaskrá. Algengastar eru daufkyrningafæð, útlægur taugakvilli og einkenni frá meltingarvegi. Daufkyrningafæð leiddi til skammtaseinkunar hjá 14% sjúklinga í klínískum rannsóknum og taugakvilli kom fram hjá 59% þýðisins, útlægur hreyfitaugakvilli kom fram hjá 14% sjúklinga. Hjá sjúklingum sem fengu úttaugakvilla var miðgildi tíma þar til úttaugakvilli kom fram 12 vikur. Greint var frá innrennslistengdum viðbrögðum (infusion related reactions, IRR) eins og höfuðverk, útbrotum, verki í baki, uppköstum, kuldahrolli, ógleði, mæði, kláða og hósta hjá 13% sjúklinga. Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmisviðbrögð en þau eru sjaldgæf.

Skammtar og lyfjagjöf

Ráðlagður skammtur er 1,8 mg/kg gefinn með innrennsli í bláæð á 30 mínútum á 3 vikna fresti. Ekki er þörf á lyfjaforgjöf fyrir inngjöfina..

Umsóknarferli

Sótt er um heimild til að nota lyfið til Lyfjanefndar LSH. Í umsókninni skal koma fram aldur sjúklings, sjúkdómar, færnismat og sjúkdómsstaða, ásamt upplýsingum um fyrri meðferð. Uppfylli sjúklingur skilyrði þessara leiðbeininga er heimild veitt til 6 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

Sigrún Reykdal, læknir

Leiðbeiningarnar voru samdar í september 2018 og verða endurskoðaðar eigi síðar en að þremur árum liðnum, en fyrr ef ástæða þykir til.

Heimildir

1. *Samantekt á eiginleikum lyfs.* www.serlyfjaskra.is
2. Moskowitz et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385:1853-1862.
3. Pier Luigi Zinzani, Simonetta Viviani, Antonella Anastasia, Umberto Vitolo, Stefano Luminari, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: the Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials. *Haematologica* | 2013; 98(8):1232
4. Ajay K. Gopal, Robert Chen, Scott E. Smith, Stephen M. Ansell, Joseph D. Rosenblatt, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015 125:1236-1243; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-595801>
5. Joseph M. Connors, Wojciech Jurczak, David J. Straus, Stephen M. Ansell, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2018; 378:331-344
6. M Krathen et al. Brentuximab Vedotin demonstrates significant clinical activity in relapsed or refractory Mycosis Fungoides with variable CD30 expression. *Blood* 2012:129:97
7. HM Prince et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicenter trial. *The Lancet* 2017; Vol 390, 555