

Leiðbeiningar um notkun á obinutuzumab (Gazyvaro[®])

Inngangur

Obinutuzumab er raðbrigða (recombinant) mannaðlagað einstofna mótefni af tegund II gegn CD20 mótefnavakanum sem er mikilvægur sem skotmark í meðferð illkynja B-frumu sjúkdóma. Lyfið er með breyttum sykrum (glycoengineered) og af IgG1 samsætugerð (isotype). Það beinist sérstækt að utanfrumuhluta himnubundna CD20 mótefnavakans á yfirborði góðkynja og illkynja þroskaðra B-eitilfrumna og forvera þeirra (pre-B cells), en ekki að blóðmyndandi stofnfrumum, B-frumum á frumstigum þroskunar (pro-B cells), eðlilegum plasmafrumum eða öðrum eðlilegum vefjum. Breytingar á sykrum á Fc-hluta obinutuzumab leiða til meiri sækni í FcγRIII-viðtaka á áhrifafrumum (effector cells) ónæmiskerfisins, svo sem drápsfrumum (natural killer cells), átfrumum (macrophages) og einkjörnunum (monocytes). Þetta leiðir til þess, skv. forklínískum rannsóknum, að lyfið örvar óbeint frumudauða og miðlar mótefnaháðu frumudrápssvari (antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC) og mótefnaháðu frumuáti (antibody dependent cellular phagocytosis, ADCP). Obinutuzumab miðlar öflugri eyðingu B-eitilfrumna og æxlishefjandi virkni, *in vivo*, í samanburði við mótefni af tegund I.

Ábending fyrir obinutuzumab í meðferð hjá fullorðnum einstaklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (CLL) og hnútótt eitilfrumukrabbamein (follicular lymphoma) hefur verið rannsökuð í slembiröðuðum fasa III rannsóknum (B021004/CLL11 og GADOLIN).

CLL11 rannsóknin sýndi að obinutuzumab, sem viðbótarmeðferð með alkylerandi lyfinu chlorambucil, bætti sjúkdómsfría lifun og heildarlifun miðað við meðferð eingöngu með chlorambucil hjá CLL sjúklingum eldri en 70 ára eða yngri sjúklingum sem ekki er treyst í hefðbundna CLL meðferð. Einnig gaf meðferðin lengri sjúkdómsfría lifun miðað við meðferð með rituximab + chlorambucil.

Í GADOLIN rannsókninni var meðferð með obinutuzumab + bendamustine borin saman við meðferð með bendamustine einu og sér hjá sjúklingum með hnútótt eitilfrumuæxli sem ekki höfðu svarað meðferð með rituximab, samsettri meðferð sem innihélt rituximab eða versnaði innan 6 mánaða frá síðasta skammti af slíkri meðferð. Sýnt var fram á marktækt lengri sjúkdómsfría lifun í samsettu meðferðinni.

Ábendingar:

Obinutuzumab ásamt chlorambucili er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum við áður ómeðhöndluðu langvinnu eitilfrumuhvítblæði (CLL) með fylgikvillum sem valda því að meðferð sem inniheldur fulla skammta af fludarabini hentar ekki.

Einnig sem meðferð ásamt bendamustini hjá sjúklingum með hnútótt eítílfrumuæxli sem svöruðu ekki meðferð með rituximabi eða samsettir meðferð sem innihélt rituximab eða versnaði meðan á slíkri meðferð stóð eða í allt að 6 mánuði eftir að henni lauk.

Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju af innihaldsefnum þess.

Konur á barnseignaraldri skulu forðast þungun í allt að 18 mánuði eftir að meðferð með obinutuzumab lýkur. Ekki er mælt með brjóstgjöf á meðan meðferð stendur og í allt að 18 mánuði eftir lok meðferðar.

Aukaverkanir:

Öryggisupplýsingar eru byggðar á safni upplýsinga frá tveimur klínískum lykilrannsóknum, CLL11 rannsókninni (N=781) og GADOLIN rannsókninni (N=396). Þær aukaverkanir sem komu fram með hærri tíðni ($\geq 2\%$ munur) voru teknar saman hjá sjúklingum í obinutuzumab hópunum í fyrrgreindum rannsóknum. Allir sjúklingarnir fengu ráðlagðan meðferðarskammt af obinutuzumab.

Algengustu aukaverkanirnar voru innrennslistengd ofnæmisviðbrögð, sýkingar í loftvegum, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi, meltingarfæraeinkenni eins og niðurgangur en einnig hægðatregða, stoðkerfisverkir, einkum liðverkir, þunglyndi, einkenni frá þvagvegum, hiti og þróttleysi, hárlos og aukin hætta á flöguþekjukrabbameini í húð. Þá var lýst aukinni tíðni á gáttatífi og hjartabilun, einkum ef fyrri saga um hjartasjúkdóma var til staðar. Hætta er á endurvirkjun lifrabólgu B og skal gera kembileit á veirusýkingunni áður en meðferð með obinutuzumab er hafin.

Innrennslistengd ofnæmisviðbrögð: Ógleði, þreyta, kuldahrollur, lágþrýstingur, hiti, uppköst, andnaud, háþrýstingur, hraðsláttur, svimi og niðurgangur voru algengust. Tíðni innrennslistengdra ofnæmisviðbragða virtist vera mest við innrennsli fyrsta 1000 mg skammtsins af obinutuzumab í báðum ábendingunum (65% í CLL og 55% í hnútóttu eítílfrumuæxli) og hefur verið lýst sem alvarlegum og lífshættulegum innrennslistengdum ofnæmisviðbrögð en engin banvæn tilvik hafaverið tilkynnt. Tíðni innrennslistengdra ofnæmisviðbragða fór minnkandi smám saman í lotu 1 og með síðari lotum í báðum ábendingunum. Minni tíðni innrennslistengdra viðbragða af öllum stigum sást hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð til að koma í veg fyrir viðbrögðin, þ.e. barkstera, verkjalyf og andhistamínlyf, notkun háþrýstilyfja sleppt að morgni fyrsta innrennslistisdags. Hjá meirihluta sjúklinga, óháð ábendingu, voru innrennslistengd viðbrögð væg eða miðlungi alvarleg og var nóg að bregðast við með því að hægja á eða gera hlé á fyrsta innrennslinu þótt tilkynnt hafi verið um alvarleg og lífshættuleg innrennslistengd viðbrögð. Sjúklingar með mikla æxlisbyrði og/eða mikinn fjölda eítílfrumna í blóðrás í CLL geta verið í aukinni hættu á alvarlegum viðbrögðum.

Daufkyrningafæð og sýkingar: Oftast gengur daufkyrningafæð tilbaka af sjálfu sér eða með gjöf hvítkornavaxtarþátta (granulocyte-colony stimulating factors, G-CSF). Hætta er á alvarlegri og lífshættulegri daufkyrningafæð, þ.m.t. með hita meðan á meðferð með obinutuzumab stendur og skal þá íhuga að seinka næstu skömmtum. Íhuga skal gjöf hvítkornavaxtarþátta og/eða fyrirbyggjandi sýklalyfjameðferðar. Tilkynnt hefur verið bæði

um síðkomna og langvinna daufkyrningafæð. Aukin hætta er á daufkyrningafæð ef sjúklingar eru með skerta nýrnastarfsemi (CrCl < 50 ml/mín). Slíkir sjúklingar eru einnig í aukinni áhættu á að fá blóðflagnafæð og á að fylgjast sérstaklega vel með í fyrstu meðferðarlotu.

Hætta er á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) og á að íhuga greiningu heilkennisins ef taugaeinkenni koma fram.

Skammtar og lyfjagjöf:

Sjúklingar með mikla æxlisbyrði og/eða mikinn fjölda eitilfrumna í blóði (>25 x10⁹/l) og/eða skerta nýrnastarfsemi (CrCl < 70 ml/mín) eru í hættu á að fá æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome) og á að gefa þeim viðeigandi fyrirbyggjandi meðferð sem felst í nægri vökvagjöf og lyfjum sem hamla myndun þvagsýru (t.d. allopúrínól) eða öðrum viðeigandi lyfjum (t.d. rasburicase).

Vegna hættu á alvarlegum innrennslistengdum ofnæmisviðbrögðum skal gefa forlyf skv. Sérlyfjaskrá (töflur 1 og 2). Innrennslishraði skal vera skv. leiðbeiningum í Sérlyfjaskrá undir kaflanum “Lyfjagjöf”.

Skammtar í langvinnu eitilfrumuhvítblæði (gefið ásamt chlorambucili):

Í 1. meðferðarlotu er gefinn 1000 mg skammtur, skipt í 100 mg á degi 1 og 900 mg á degi 2 (eða sem framhaldsmeðferð á degi 1). Þá eru gefin 1000 mg á degi 8 og aftur á degi 15. Meðferðarlengd er 6 meðferðarlotur þar sem í lotum 2-6 eru 1000 mg af obinutuzumab gefin eingöngu á degi 1 á 28 daga fresti. Innrennslishraði skal vera skv. leiðbeiningum í Sérlyfjaskrá.

Hnúttót eitilfrumuæxli (gefið með bendamustíni sem upphafsmeðferð):

Í meðferðarlotu 1 skal gefa obinutuzumab (með bendamustíni) í skammtinum 1000 mg gefið á degi 1, degi 8 og degi 15 í fyrstu 28 daga meðferðarlotunni.

Í meðferðarlotum 2-6 skal gefa obinutuzumab (með bendamustíni) í skammtinum 1000 mg eingöngu á degi 1 í hverri 28 daga meðferðarlotu.

Viðhaldsmeðferð er gefin þeim sem svara upphafsmeðferð (þ.e. fyrstu 6 meðferðarlotunum gefið með bendamustíni) eða eru með stöðugan sjúkdóm. Þá eru gefin 1000 mg af obinutuzumab einu sér á 2 mánaða fresti í 2 ár eða þar til sjúkdómurinn versnar.

Milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar formlegar rannsóknir á milliverkunum en ekki er hægt að útiloka hættu á milliverkunum við önnur lyf notuð samhliða. Obinutuzumab hefur ekki áhrif á cýtókróm P450 (CYP450), úridín dífosfat glúkúrónýltransferasa (UGT) ensím eða flutningsprótein s.s. P-glykóprótein.

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 sex mánaða. Þurfi

sjúklingur á frekari meðferð að halda þarf að sækja um heimild að nýju þar árangursmat meðferðarinnar liggur fyrir. Ágreiningi varðandi afgreiðslu umsóknar skal vísað til framkvæmdastjóra lækninga Landspítalans, til endanlegs úrskurðar.

Höfundur og ábyrgðarmaður

Signý Vala Sveinsdóttir, læknir.

Leiðbeiningarnar voru samdar í ágúst 2017 og verða endurskoðaðar eigi síðar en að þremur árum liðnum, en fyrir ef ástæða þykir til.

Heimildir

1. *Samantekt á eiginleikum lyfs.* www.serlyfjaskra.is
2. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2014;370(12):1101-1110.
3. Goede V, Fischer K, Bosch F et al. Updated Survival Analysis from the CLL11 study: Obinutuzumab Versus Rituximab in Chemoimmunotherapy - Treated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. Abstract ASH 2015