



## Leiðbeiningar um notkun á ibrutinib (Imbruvica<sup>®</sup>)

### Inngangur

Ibrutinib er öflugur smásameindahemill Brutons tyrósín kínasa (BTK). Ibrutinib myndar samgilt tengi við cystín-leif (Cys-481) á virknisetri BTK sem leiðir til viðvarandi hemlunar á ensím-virkni BTK. BTK tilheyrir flokki Tec-kínasa og er mikilvæg boðsameind (signaling molecule) B-frumu mótefnavaka viðtakans (BCR) og ferlum cytokín viðtaka. BCR ferlið er bendlað við myndun nokkurra illkynja sjúkdóma þar sem B-frumur koma við sögu, þ.m.t. langvinnt eítílfrumuhvítblæði (CLL), möttulfrumu eitlaæxli (MCL), stórfrumu eítílfrumuæxli (diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) og hægfara eítílfrumukrabbamein (follicular lymphoma). Lykilhlutverk BTK er gegnum B-frumu viðtakann (BCR) og leiðir til virkjunar ferla sem eru nauðsynlegir fyrir flutning B-frumu, efnasækni og viðloðun. Forklínískar rannsóknir hafa sýnt að ibrutinib hamlar fjölgun illkynja B-frumna á virkan hátt og afkomu *in vivo* sem og frumuflutningi og hvarfefnaviðloðun *in vitro*.

Ábending fyrir ibrutinib í meðferð á langvinnu eítílfrumuhvítblæði (CLL) hjá fullorðnum sjúklingum, sem fengið hafa a.m.k. eina meðferð áður eða hafa high risk sjúkdóm með 17p úrfellingu eða TP53 stökkbreytinguna, er vel rannsökuð. Ibrutinib bætti bæði sjúkdómsfría lifun og heildarlifun sjúklinga, bæði standard risk og high risk, með CLL samanborið við meðferð með ofatumumab (JC Byrd et al., 2014). Meðalaldur sjúklinga með CLL er um 70 ár og því þola margir sjúklingar ekki hefðbundna krabbameinslyfjameðferð vegna annarra heilsufarsvandamála. Þessi nýja meðferð mun því gera kleift að meðhöndla fleiri fullorðna einstaklinga með CLL og bæta þeirra lífslíkur og lífsgæði.

Það skortir samanburðarrannsóknir á meðferð með ibrutinib í möttulfrumu eitlaæxli (MCL). Ibrutinib var skráð 2014 í Bandaríkjunum hjá sjúklingum sem hafa fengið a.m.k. eina meðferð áður byggt á fasa II rannsókn (Wang et al., 2013) hjá sjúklingum með endurkomu sjúkdóms eða þrálátan (refractory) sjúkdóm: heildarsvörun var 68% (ORR) og sjúkdómsfría lifun 13,9 mánuðir. MCL er sjaldgæfur sjúkdómur en svarar oft illa meðferð en bestur meðferðarárangur næst ef hægt er að beita háskammtkrabbameinslyfjameðferð með stofnfrumustuðningi. Eldri einstaklingar eru oft ekki kandidatar í slíka meðferð. Í ljósi takmarkaðra meðferðarúrreða hjá sjúklingum með endurkomu eða þrálátan sjúkdóm er talið að ibrutinib geti bætt meðferðarárangur hjá þessum sjúklingahópi.

## Ábendingar

1. Ibrutinib er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (CLL) sem hafa fengið a.m.k. eina meðferð áður, eða sem fyrsta meðferð hjá sjúklingum með 17p úrfellingu (deletion) eða TP53 stökkbreytinguna þar sem lyfja/ónæmismeðferð er óviðeigandi/ólíklegt að gagnist sjúklingnum.

## Frábendingar

Þekkt ofnæmi fyrir lyfinu eða öðrum innihaldsefnum þess. Meðganga og brjóstagjöf. Konur skulu forðast þungun í allt að 3 mánuði eftir að meðferð með ibrutinib lýkur.

## Aukaverkanir

Öryggisupplýsingar eru byggðar á safni upplýsinga frá 357 sjúklingum sem fengu meðferð með ibrutinib, tveimur 2. stigs klínískum rannsóknum og einni slembiraðaðri 3. stigs rannsókn. Sjúklingar í meðferð við MCL fengu 560 mg af ibrutinib einu sinni á sólarhring og sjúklingar í meðferð við CLL fengu 420 mg af ibrutinib einu sinni á sólarhring. Allir sjúklingarnir fengu ibrutinib þar til sjúkdómur versnaði eða lyfið þoldist ekki lengur. Algengustu aukaverkanir sem komu fram ( $\geq 20\%$ ) voru niðurgangur, stoðkerfisverkir, sýkingar í efri öndunarvegi, marblettir, útbrot, ógleði, hækkaður líkamshiti, daufkyrningafæð, lungnabólga og blóðflagnafæð.

Tilkynnt hefur verið um blæðingar hjá sjúklingum í meðferð með ibrutinib, með og án blóðflagnafæðar. Gæta skal varúðar ef þörf er á meðferð með segavarnarlyfjum.

Mælt er með að stöðva notkun ibrutinib í 3-7 daga fyrir og eftir skurðaðgerð, háð tegund aðgerðar og hættu á blæðingum.

Tilkynnt hefur verið um gáttatíf og gáttaflökt hjá sjúklingum í meðferð með ibrutinib og hjá sjúklingum með gáttatíf sem þarfnast blóðþynningarmeðferðar skal íhuga aðra meðferðarkosti heldur en ibrutinib.

Eitilfrumnafjölgun; afturkvæm aukning eitilfrumna (þ.e.  $\geq 50\%$  aukning miðað við upphafsgildi og hærri en 5.000/míkról (absolute count)), oft tengt minnkun eitlakvilla, hefur komið fram við upphaf meðferðar hjá u.þ.b. þremur fjórða hluta sjúklinga með CLL sem fá meðferð með ibrutinib. Þessi áhrif hafa einnig komið fram hjá u.þ.b. þriðjungi sjúklinga með endurkomið eða þrálátt MCL sem fá meðferð með Imbruvica. Þessi eitilfrumnafjölgun er lyfhrif og ekki á að líta á hana sem sjúkdómsversnun þegar aðrar klínískar upplýsingar liggja ekki fyrir. Í báðum sjúkdómstilvikum er dæmigert að eitilfrumnafjölgun komi fram á fyrstu vikum meðferðar með Imbruvica (miðgildi 1,1 vika) og gengur yfirleitt til baka innan 8 vikna (miðgildi) hjá sjúklingum með MCL og 18,7 vikna hjá sjúklingum með CLL. Mikil aukning á fjölda eitilfruma í blóðrás (t.d.  $>400.000$ /míkról) hefur komið fram hjá nokkrum sjúklingum.

## Skammtar og lyfjagjöf

Langvinnt eitilfrumuhvítblæði: ráðlagður skammtur er 420 mg (3 hylki) einu sinni á sólarhring.

Ekki er talin þörf á skammta aðlögun við vægt skerta eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (kreatíninhreinsun meira en 30ml/mín.). Aðeins skal gefa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatíninhreinsun minna en 30ml/mín.) ibrutinib ef ávinningur er talinn meiri en áhætta meðferðar. Ibrutinib umbrottnar í lifur og ráðlagt er að minnka skammta við skerðingu á lifrarstarfsemi, nánar lýst í sérlyfjaskrá.

Gefa skal ibrutinib til inntöku með glasi af vatni einu sinni á sólarhring. Ekki má taka ibrutinib með greipaldinsafa eða súrum appelsínnum (innihalda meðalöfluga CYP3A4 hemla).

## Milliverkanir

Ibrutinib umbrottnar aðallega fyrir tilstilli cýtókróm P450- ensíms 3A4. Forðast skal notkun lyfja sem öflugt eða meðalöflugt hamla CYP3A4 en þau geta aukið útsetningu fyrir ibrutinib. Öflugir hemlar eru t.d. ketoconazol, clarithromycin og itraconazol. Meðalöflugir hemlar eru t.d. voriconazol, erythromycin, ciprofloxacin, fluconazol, aprepitant, diltiazem, imatinib, verapamil og amiodaron.

Önnur lyf geta dregið úr plasmabéttni ibrutinib og má þar nefna carbamazepin, rifampicin og phenytoin. Ekki skal nota lyf sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) hjá sjúklingum sem fá meðferð með ibrutinib þar sem verkun getur minnkað.

## Meðferðarlengd

Meðferð skal haldið áfram þar til sjúkdómur versnar eða sjúklingur þolir meðferðina ekki lengur.

## 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. Ágreiningi varðandi afgreiðslu umsóknar skal vísað til framkvæmdastjóra lækninga Landspítalans, til endanlegs úrskurðar.

## Höfundur og ábyrgðarmaður

Sigrún Edda Reykdal, læknir.

Leiðbeiningarnar voru samdar í mars 2016 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](http://www.serlyfjaskra.is)

2. Byrd JC, et al. (2013); *Targeting BTK with Ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia*. N Engl J Med 369(1): 32-42
3. Wang ML, et al. (2013); Targeting BTK with Ibrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. N Engl J Med 369(6): 507-516
4. Byrd JC, et al. (2014); Ibrutinib versus Ofatumumab in previously treated chronic *lymphoid leukemia*. N Engl J Med 37(3): 213-223
5. Byrd JC, et al. (2015); Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. Blood 125 (16):2497-2506
6. Jaglowski SM, et al. (2015) Safety and activity of BTK inhibitor ibrutinib combined with ofatumumab in chronic lymphocytic leukemia: a phase 1b/2 study. Blood 126(7):842-850