

Leiðbeiningar um notkun á midostaurin (Rydapt[®])

Inngangur

Midostaurin hamlar fjölda týrósin kínasa viðtaka m.a. FLT3 og KIT kínasa. Midostaurin hamlar boðum FLT3 viðtaka og veldur stöðvun á frumferli og frumudauða hjá hvítblæðisvaldandi frumum sem tjá FLT3 ITD eða TKD stökkbreytta viðtaka eða yfirtjá FLT3 viðtaka af villigerð. *In vitro* upplýsingar benda til þess að midostaurin hamli D816V stökkbreyttum KIT viðtökum við gildi útsetningar sem nást hjá sjúklingum (meðaltalsgildi útsetningar hærrí en IC₅₀). *In vitro* upplýsingar benda til þess að hömlun KIT villigerðarviðtaka sé mun minni við þessa þéttu (meðaltalsgildi útsetningar lægra en IC₅₀). Midostaurin truflar afbrigðileg KIT D816V-miðluð boð og hamlar fjölgun, lifun og histamínlosun mastfrumna.

Auk þess hamlar midostaurin nokkrum öðrum týrósin kínasa viðtökum eins og PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) eða VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2) sem og meðlimum serín/threonín kínasa fjölskyldunnar PKC (próteínkínasi C). Midostaurin binst hvetjandi hneppi (catalytic domain) þessara kínasa og hamlar vaxtarhvetjandi boðum viðkomandi vaxtarþátta í frumum, sem veldur vaxtarstöðvun. Midostaurin ásamt öðrum krabbameinslyfjum (cytarabin, doxorubicin, idarubicin og daunorubicin) veldur samverkandi vaxtarhömlun hjá AML frumulínum sem tjá FLT3-ITD.

Ábendingar

- Samhliða hefðbundinni innleiðingu með daunorubicini og cytarabini og háskammta krabbameinslyfjameðferð með cytarabini (*consolidation*), og hjá sjúklingum með algjöra svörun sem síðan fá viðhaldsmeðferð með einu lyfi, Rydapt. Þetta gildir hjá fullorðnum sjúklingum með nýgreint bráðamergfrumuhvítblæði (AML) sem eru með FLT3 stökkbreytingu.

Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna.
- Samhliða meðferð með öflugum CYP3A4 virkjum t.d. rifampicini, jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), carbamazepini, enzalutamidi, fenytoini.

Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanirnar hjá þeim sem fengu Rydapt í fyrsta hluta meðferðar voru daufkyrningafæð með hita (83,4%), ógleði (83,4%), skinnflagningsbólga (61,6%), uppköst (60,7%), höfuðverkur (45,9%), depilblæðingar (35,8%) og hiti (34,5%). Algengustu 3./4. stigs aukaverkanirnar voru daufkyrningafæð með hita (83,5%), eitilfrumnafæð (20,0%), tækjateynd sýking (15,7%), skinnflagningsbólga (13,6%), blóðsykurshækkun (7,0%) og ógleði (5,8%). Algengustu óeðlilegu rannsóknaniðurstöðurnar voru minnkað hemóglóbín (97,3%), fækkun á heildarfjölda daufkyrninga (86,7%), aukning ALT (84,2%), aukning AST (73,9%) og blóðkalíumlækkun (61,7%). Algengustu 3./4. stigs óeðlilegu rannsóknaniðurstöðurnar voru fækkun á heildarfjölda daufkyrninga (85,5%), minnkað hemóglóbín (78,5%), aukning ALT

(19,4%) og blóðkalíumlækkun (13,9%).

Alvarlegar aukaverkanir komu fyrir með svipaðri tíðni hjá sjúklingum sem fengu Rydapt og sjúklingum sem fengu lyfleysu. Algengasta alvarlega aukaverkunin hjá báðum hópum var daufkyrningafæð með hita (16%).

Meðferð var hætt vegna einhverrar aukaverkunar hjá 3,1% sjúklinga sem fengu Rydapt samanborið við 1,3% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Algengasta 3./4. stigs aukaverkunin sem leiddi til þess að meðferð var hætt hjá þeim sem fengu Rydapt var skinnflagningsbólga (1,2%).

Fram kom aukin tíðni lengingar QTc bils hjá sjúklingum sem fengu meðferð með midostaurini, hins vegar var ekki hægt að skýra þetta í tengslum við verkunarhátt. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum í hættu á lengingu QTc bils (t.d. vegna samhliða lyfjameðferðar og/eða breytinga á blóðsöltum). Íhuga skal mat á QT bili með hjartarafriti ef Rydapt er tekið samtímis lyfjum sem geta lengt QT bil.

Upplýsingar um öryggi í viðhaldskafla

Heildartíðni aukaverkana í viðhaldskaflanum var yfirleitt lægri en meðan á innleiðingar- og upprættingarkaflanum stóð. Tíðni aukaverkana var samt sem áður hærri hjá þeim sem fengu Rydapt en hjá þeim sem fengu lyfleysu í viðhaldskaflanum. Aukaverkanir sem komu oftast fram hjá þeim sem fengu midostaurin en þeim sem fengu lyfleysu í viðhaldskaflanum voru: ógleði (46,4% samanborið við 17,9%), blóðsykurshækkun (20,2% samanborið við 12,5%), uppköst (19% samanborið við 5,4%) og lenging á QT bili (11,9% samanborið við 5,4%). Flestar breytingarnar á blóðmynd sem greint var frá komu fram í innleiðingar- og upprættingarkaflanum þegar sjúklingarnir fengu Rydapt eða lyfleysu auk krabbameinslyfjameðferðar. Algengustu 3./4. stigs breytingarnar á blóðmynd sem greint var frá hjá sjúklingum í viðhaldskafla með Rydapt voru lækkun á heildarfjölda daufkyrninga (20,8% samanborið við 18,8%) og hvítfrumnafeð (7,5% samanborið við 5,9%).

Skammtar og lyfjagjöf

Ráðlagður skammtur af Rydapt er 50 mg til inntöku tvisvar á sólarhring. Rydapt á að taka inn tvisvar á sólarhring með um það bil 12 klst. millibili. Hylkin á að taka með mat. Gefa skal fyrirbyggjandi ógleðistillandi meðferð samkvæmt starfsvenjum á hverjum stað í samræmi við þol sjúklings. Rydapt er gefið á degi 8-21 í innleiðingar- og upprættingarköflum (*consolidation*) krabbameinslyfjameðferðar og síðan hjá sjúklingum með fulla svörun á hverjum degi, sem einlyfja viðhaldsmeðferð, þar til sjúkdómurinn versnar eða í allt að 12 meðferðarlotur sem hver stendur í 28 daga. Hjá sjúklingum sem fara í meðferð með ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna skal hætta meðferð með Rydapt 48 klst. áður en undirbúningsmeðferð fyrir stofnfrumuigræðslu fer fram.

Ráðleggingar varðandi hlé á skömmtum með Rydapt, minnkun skammta og stöðvun meðferðar hjá sjúklingum með AML (tafla úr sérlyfjaskrá):

Kafli	Forsendur	Skömmtum Rydapt
Innleiðing, upprætting og viðhald	3./4. stigs íferð í lungum	Gera hlé á Rydapt það sem eftir er meðferðarlotunnar. Hefja aftur meðferð með Rydapt með sama skammti þegar íferðin er orðin ≤1. stigs.
	Aðrar 3./4. stigs eiturvekanir sem ekki eru á blóðmynd	Gera hlé á Rydapt þar til eiturvekanir sem taldar eru að minnsta kosti mögulega tengdar Rydapt eru orðnar ≤2. stigs, hefja síðan meðferð með Rydapt að nýju.
	QTc bil >470 msek. og ≤500 msek.	Minnka Rydapt skammt í 50 mg einu sinni á sólarhring það sem eftir er af meðferðarlotunni. Hefja aftur meðferð með Rydapt við upphafsskammt í næstu meðferðarlotu að því tilskildu að lenging QTc bils hafi gengið til baka að ≤470 msek. við upphaf þeirrar meðferðarlotu. Annars á að halda áfram með Rydapt 50 mg einu sinni á

Kafli	Forsendur	Skömmtun Rydapt
		sólarhring
	QTc bil >500 msek	Stöðva eða gera hlé á Rydapt það sem eftir er meðferðarlotunnar. Ef lenging QTc bils hefur gengið til baka að ≤ 470 msek. rétt fyrir næstu meðferðarlotu skal hefja aftur meðferð með Rydapt við upphafsskammt. Ef lenging QTc bils hefur ekki gengið til baka tímanlega til að hefja næstu meðferðarlotu á ekki að gefa Rydapt í þeirri meðferðarlotu. Stöðva má meðferð með Rydapt í eins margar meðferðarlotur og þörf er á þar til lenging QTc bils hefur gengið til baka.
Einungis viðhald	4. stigs daufkyrningafæð (ANC $< 0,5 \times 10^9/l$)	Gera hlé á Rydapt þar til ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$, hefja síðan meðferð að nýju með 50 mg tvisvar á sólarhring. Ef daufkyrningafæð (ANC $< 1,0 \times 10^9/l$) er enn til staðar eftir >2 vikur og er talin tengjast Rydapt, skal stöðva meðferð með Rydapt.
	Viðvarandi 1./2. stigs eiturvekanir	Viðvarandi 1./2. stigs eiturvekanir sem sjúklingar telja óásættanlegar geta leitt til hlés í allt að 28 sólarhringa.
ANC: Heildar daufkyrningafjöldi		

Milliverkanir

Umbrot midostaurins í lifur eru umfangsmikil einkum fyrir tilstilli CYP3A4 ensíma sem eru annaðhvort virkjuð eða þeim hamlað af fjölda lyfja sem notuð eru samhliða. Lyf eða efni sem vitað er að hafa áhrif á virkni CYP3A4 geta haft áhrif á plasmabéttni midostaurins og þar með á öryggi og/eða verkun Rydapt.

Ekki má nota Rydapt og öfluga virkja CYP3A4 (t.d. carbamazepin, rifampicin, enzalutamid, jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) og fenytoin) samhliða. Öflugir CYP3A4 virkjar draga úr útsetningu fyrir midostaurini og virkum umbrotsefnum þess. Öflugir CYP3A4 hemlar geta hins vegar aukið þéttni midostaurins í blóði.

Midostaurin er ekki hemill á CYP3A4 *in vivo*. Lyfjahvörf midazolams (næmt CYP3A4 könnunarefni) urðu ekki fyrir áhrifum af þriggja daga notkun midostaurins hjá heilbrigðum einstaklingum. Samkvæmt *in vitro* upplýsingum getur midostaurin og/eða umbrotsefni þess hugsanlega hamlað CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2E1 og CYP3A4/5 ensímum.

Samkvæmt *in vitro* upplýsingum getur midostaurin og/eða umbrotsefni þess hugsanlega virkjað CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 ensím. Midostaurin hamlaði OATP1B1, BCRP og P-glýkópróteini (P-gp) *in vitro*.

Ekki hafa verið gerðar *in vivo* rannsóknir til að kanna virkjun og hömlun ensíma og flutningspróteina af völdum midostaurins og virku umbrotsefnanna. Gæta skal varúðar við samhliðanotkun lyfja með þröngt lækningalegt bil sem eru hvarfefni CYP1A2 (t.d. tizanidin), CYP2D6 (t.d. kódein), CYP2C8 (t.d. paclitaxel), CYP2C9 (t.d. warfarin), CYP2C19 (t.d. omeprazol), CYP2E1 (t.d. chlorzoxazon), CYP3A4/5 (t.d. tacrolimus), CYP2B6 (t.d. efavirenz), P-gp (t.d. paclitaxel), BCRP (t.d. atorvastatin) eða OATP1B1 (t.d. digoxin) með midostaurini og nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta til að viðhalda ákjósanlegri útsetningu.

Ekki er vitað hvort midostaurin dragi úr verkun getnaðarvarna sem innihalda hormóna og því eiga konur sem nota hormónagetnaðarvörn að nota hindrandi getnaðarvörn til viðbótar.

Milliverkanir við mat

Hjá heilbrigðum einstaklingum jókst frásog midostaurins (AUC) um að meðaltali 22% þegar Rydapt var gefið samhliða hefðbundinni máltíð og um að meðaltali 59% þegar það var gefið samhliða fituríkri máltíð. Ráðlagt er að gefa Rydapt með mat.

Meðferðarlengd

Rydapt er gefið á degi 8-21 í innleiðingar- og upprætingarmeðferð við AML og hjá þeim sem sýna fulla svörun er lyfið gefið daglega í viðhaldsmeðferð íallt að 12 mánuði eða fram að versnun sjúkdóms.

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, yfirlæknir blóðlækninga.

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

Heimildir

1. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a *FLT3* Mutation. Stone R, Mandrekar S, Sanford BL, et al. N Engl J Med 2017; 377:454-464
2. Midostaurin approved for FLT3-mutated AML. Mark Levis. BLOOD. 2017, 129(26):3403-3406.
3. Samantekt á eiginleikum lyfs. www.serlyfjaskra.is
4. RYDAPT (midostaurin) for oral use. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; 2017. Accessed 16 May 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/207997s000lbl.pdf .
5. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. N Engl J Med. 2016; 374(26):2530-2541.
6. Stone R, Mandrekar S, Sanford BL, et al. The multi-kinase inhibitor midostaurin (M) prolongs survival compared with placebo (P) in combination with daunorubicin (D)/cytarabine (C) induction (ind), high-dose C consolidation (consol), and as maintenance (maint) therapy in newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) patients (pts) age 18-60 with FLT3 mutations (mut): an international prospective randomized (rand) P-controlled double-blind trial (CALGB 10603/RATIFY [Alliance]) [abstract]. Blood. 2015; 126(23). Abstract