

## Leiðbeiningar um notkun á bosutinib (Bosulif<sup>®</sup>)

### Inngangur

Bosutinib er lyf sem fellur í flokk með s.k. kinasa hemlum. Bosutinib hamlar virkni óeðlilegs Bcr-Abl kinasa sem orsakar langvinnt kyrningahvítblæði (Chronic Myelogenous Leukemia, CML). Bosutinib binst við kinasa hluta Bcr-Abl en er einnig hemill á Src kinasa (Lyn og Hck). Bosutinib virkar lítið hamlandi á PDGF viðtaka og c-Kit.

### Ábending

Bosutinib er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með **Fíladelfíulitnings jákvætt (Ph+) langvinnt kyrningahvítblæði (chronic myeloid leukaemia, CML)** í langvinnnum fasa (chronic phase, CP), hröðunarfasa (accelerated phase, AP) eða bráðafasa (blast phase, BP), sem áður hafa fengið meðferð með einum eða fleiri tyrosin kinasa hemlum og þar sem imatinib, nilotinib og dasatinib eru ekki talin viðeigandi meðferðarúrræði.

### Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna. Skert lifrarstarfsemi. Ekki á að nota lyfið fyrir börn yngri en 18 ára (ekki verið rannsakað). Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun bosutinibs á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun. Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn og forðast þungun meðan þær taka bosutinib.

### Árangur

1./2. stigs opin, fjölsetra rannsókn á langvinnu kyrningahvítblæði í langvinnnum fasa, hröðunarfasa og bráðafasa, sem var ónæmt fyrir imatinibi eða þar sem imatinib þoldist ekki var gerð á 570 sjúklingum og liggur hún til grundvallar skráningu lyfsins. Þar kom fram mjög góð litningasvörðun (MCyR, Major cytogenetic response) í öllum fösum sjúkdómsins, 59% langvinnnum fasa (chronic phase, CP), 35% hröðunarfasa (accelerated phase, AP) og 30% bráðafasa (blast phase, BP).

### Aukaverkanir

Aukaverkanir eru tiltölulega algengar en flestar vægar. Hafa ber í huga að flestir þessara sjúklinga eru mikið meðhöndlaðir áður. Algengustu aukaverkanirnar eru niðurgangur (78,5%), ógleði (42,1%), blóðflagnafæð (38,5%), uppköst (37,1%), kviðverkir (33,4%), útbrot (32,4%), blóðleysi (27,4%), hiti (23,4%) og hækkun á alanín amínótransferasa (ALAT) (22,3%).

## Skammtar og lyfjagjöf

Ráðlagður skammtur er 500 mg daglega. Aðlaga þarf skammta ef alvarlegar aukaverkanir og í nýrnabilun.

## Meðferðarlengd

Meðferðarárangur er metinn skv. leiðbeiningum ELN (European Leukemia Network). Meðferð er ótímabundin ef svörun fæst.

## Umsóknarferli

Sótt er um heimild til að nota lyfið til Lyfjanefndar LSH. Í umsókninni skal koma fram aldur sjúklings, sjúkdómar, færnimat og sjúkdómsstaða, ásamt upplýsingum um fyrri meðferð. Uppfylli sjúklingur skilyrði þessara leiðbeininga er heimild veitt í sex mánuði. Endurmeta skal þörf sjúklings á frekari meðferð á sama hátt og gert er með aðra tyrosin kinasa hemla. Þurfi sjúklingur á frekari meðferð að halda þarf að sækja um heimild að nýju þar sem árangursmat meðferðarinnar liggur fyrir og gert grein fyrir sjúkdómsgangi auk upplýsinga um aukaverkanir.

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

## Höfundur og ábyrgðarmaður

Brynjar Viðarsson, blóðlæknir.

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

## Heimildir

1. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/203341lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203341lbl.pdf)
2. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002373/WC500141721.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002373/WC500141721.pdf)
3. [https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/recommendations/e8078/infoboxContent10432/PocketCard\\_UPDATE2013\\_English.pdf](https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/recommendations/e8078/infoboxContent10432/PocketCard_UPDATE2013_English.pdf)
4. Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Lipton JH et al. Safety of bosutinib versus imatinib in the phase 3 BELA trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. Am J Hematol 2014 Oct;89(10):947-53. doi: 10.1002/ajh.23788. Epub 2014 Jul 21.
5. Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single institution historical experience. Blood. 2012 Mar 1;119(9):1981-7
6. Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. Blood. 2011 Oct 27;118(17):4567-76

7. Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, et al. Erratum in: *Blood* 2013; 122(14): 2524 in relation to Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood*. 2011 Oct 27;118(17):4567-76
8. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*. 2012 Apr 12;119(15):3403-12
9. Redaelli S, Mologni L, Rostagno R et al. Three novel patient-derived BCR/ABL mutants show different sensitivity to second and third generation tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol*. 2012 Nov;87(11):E125-8