

## Leiðbeiningar um notkun á trifluridine/tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>)

### Inngangur

Lyfið er notað við útbreiddu krabbameini í ristli og endaparmi (colorectal cancer) hjá sjúklingum sem hafa áður fengið öll helstu lyf við þeim sjúkdómi (5-Fu og capecitabine, oxaliplatin, irinotekan, bevacizumab (Avastin), cetuximab (Erbix) og regorafenib (Stivarga), þegar slík lyf hafa verið við hæfi.

Lyfið trifluridin er í senn með svipaða virkni og 5-FU og flokkast sem thymidin afleiða og einnig er lyfið samsett með ensímhemli (tipiracil) sem hindrar niðurbrot trifluridins og gerir það að verkum að helmingunartími niðurbrots trifluridini lengist. Lyfið frásogast vel frá meltingarvegi og útskilst að mestu í óvirku formi um nýru. Í frumulínum þá hefur lyfið bæði virkni gegn 5-FU næmum og 5-FU ónæmum frumulínum.

Lyfið fékk flýtimeðferð við skráningu í Bandaríkjunum eftir að grein eftir Mayer og félagar birtist í hinu virta læknatímariti New England Journal of Medicine árið 2015, þar sem sýnt var fram á marktækt aukna lífun borið saman við lyfleysu hjá sjúklingum með útbreitt og langt gengið krabbamein í ristli og endaparmi, þar sem sjúklingar höfðu áður fengið öll helstu lyf sem eru í boði gegn sjúkdómnum.

### Ábending

Lyfið er gefið við útbreiddum sjúkdómi seint í sjúkdómsferlinu eða sem 3-5 línu meðferð eftir að öll önnur helstu viðurkennd lyf hafa verið reynd (5-Fu og capecitabine, oxaliplatin, irinotekan, bevacizumab (Avastin) og cetuximab (Erbix). Hafa ber í huga að regorafenib (Stivarga) er fremri valkostur í ferlinu hjá einstaklingum sem eru með lítil sjúkdómseinkenni (ECOG = 0-1), en umrætt lyf frekar ef ECOG = 1-2.

### Frábendingar

Ofnæmi fyrir einhverjum af innihaldsefnum lyfsins. Einnig ef lifrabilun, nýrnabilun eða mergbilun. Enn fremur er það frábending ef færni einstaklings er verulega skert eða ECOG=3 eða 4.

### Árangur

Meta ber árangur meðferðar ekki sjaldnar en á 3ja mánaða fresti og þá bæði með því að leggja mat á sjúkdómssvörun og áhrif meðferðar á lífsgæði þar með talið færnimat samkvæmt ECOG skala.

## Aukaverkanir

Lyfið er í raun með áþekkar aukaverkannir og 5-FU, en veldur oftast meiri mergbælingu og þá frekari hætta á sýkingum. Lyfið veldur oft þreytu og lystaleysi. Ógleði getur verið fylgifyskur meðferðar og sennilegra meir en gerist með 5-FU eða capecitabine í hefðbundnum skömmtum. Einnig geta komið fram einkenni um taugaskaða með dofa í höndum og fótum. Slímhimnuvandamál er einnig fylgifyskur meðferðarinnar. Húðerting svipað og með capecitabine getur komið fram en þó sjaldnar. Ólíkt 5-FU þá getur komið hárlos og jafnvel hárleysi þótt það sé ekki algengt. Vöðvaverkir geta komið og beinverkir. Einstaklingar eldri en 65 ára eru meir útsettir fyrir mergbælingu og sýkingar. Fylgjast þarf með lifrarstarfsemi og hvort eggjahvíta komi fram í þvagi.

## Skammtar og lyfjagjöf

Lyfið er skammtað miðað við líkamsyfirborð  $35 \text{ mg/m}^2$  og gefið um munn tvisvar á dag ( $35 \text{ mg/m}^2 \times 2$ ). Lyfið er gefið í tveimur 5 daga lyfjalotum eða á degi 1-5 og svo aftur á degi 8-12 miðað er við að sérhver lyfjahringur sé 28 dagar.

Aldrei er gefin hærri lyfjaskammtur en  $80 \text{ mg} \times 2$  á dag. Ef það gleymist að taka einn eða fleiri lyfjaskammta á ekki að bæta það upp með því að taka hærri lyfjaskammt næst eða heldur með því að fjölga meðferðardögum.

Lyfið er gefið ef það þolist eins lengi og meðferðarsvörun er til staðar eða fram að þeim tíma að aukaverkannir verða óbærilegar af einhverjum ástæðum eins og við bergbilun eða lifrabilun svo eitthvað sé nefnt.

## 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 til sex 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

Helgi Sigurðsson, prófessor/yfirlæknir í krabbameinslækningum.

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

## Heimildir

1. A. Grothey, E. Van Cutsem, A. Sobrero, *et al.* Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 381 (2013), pp. 303–312
2. R.J. Mayer, E. Van Cutsem, A. Falcone, *et al.* Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 372 (2015), pp. 1909–1919