



Patientfall

Behandling med Alunbrig (brigatinib) som första linjens behandling vid ALK-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos patienter med och utan hjärnmetastaser.



ONCOLOGY

Anonymiserade typfall framtagna av följande specialister inom området



Dr Maximilian Hochmair
Överläkare
Intern- och lungmedicin
Sjukhuset Nord i Wien



Dr Tatjana Bundalo
Överläkare
Lungmedicin
Regionsjukhuset Hohegg

Patientfall 1.

”Jan” - en aktiv 62-åring

| | |
|-------------------------------------|-----------------|
| Ålder | 62 år |
| Kön | Man |
| Rökstatus | Icke-rökare |
| Samsjuklighet | Ingen |
| Lungcancerdiagnos | 2017 |
| Stadium vid diagnosen | IV (T4 pN3 M1c) |
| Hjärnmetastaser | Ja |
| Duration Alunbrig-behandling | 34 månader |

Anamnes och diagnos

En 62-årig, tidigare frisk och fysiskt aktiv patient, som sedan sex veckor känt sig trött och utmattad, uppsökte lungspecialist på grund av ihållande hosta. Vid lungröntgen upptäcktes en förtätning och misstanke om lungcancer (lungnodul) i nedre loben. I maj 2017 remitterades patienten till lungavdelningen för DT av thorax samt bronkoskopi. Patientens övriga symtom var andnöd, minskad prestationsförmåga och blodiga upphostningar. Han hade ingen relevant samsjuklighet, ingen regelbunden medicinering och hade inte heller genomgått några operationer förutom appendektomi och tonsillektomi. Sammantaget var patienten i mycket god form.

Thorax-DT visade på ett bronkialkarcinom på vänster sida med central aortainfiltrerad lokalisering utan befintliga fettseparationslinjer. Bronkoskopi kunde påvisa tumörens centrala läge. En kontralateral mediastinal lymfkörtelinflammation bekräftades genom endobronkiellt ultraljud (EBUS). Patienten diagnostiserades med NSCLC stadium IV (T4 pN3 M1c). Vid magnetresonanstomografi (MRT) av huvudet påträffades dessutom tre små asymtomatiska hjärnmetastaser. Genom immunhistokemi, en PCR-undersökning och en lokal FISH-analys kunde en ALK-translokation bekräftas.

Behandling

På grund av ALK-translokation utan tidigare ALK-behandling påbörjades behandling med Alunbrig i juni 2017. Behandling initierades med en startdos på 90 mg dagligen under en vecka. Efter den första behandlingsveckan utfördes en lungröntgenundersökning vilken visade tydliga tecken på regression av tumören. Eftersom inga biverkningar hade uppträtt ökades dosen till 180 mg dagligen.

Efter sex veckors behandling med Alunbrig 180 mg observerades en signifikant förbättring i form av partiell remission (bild 1).

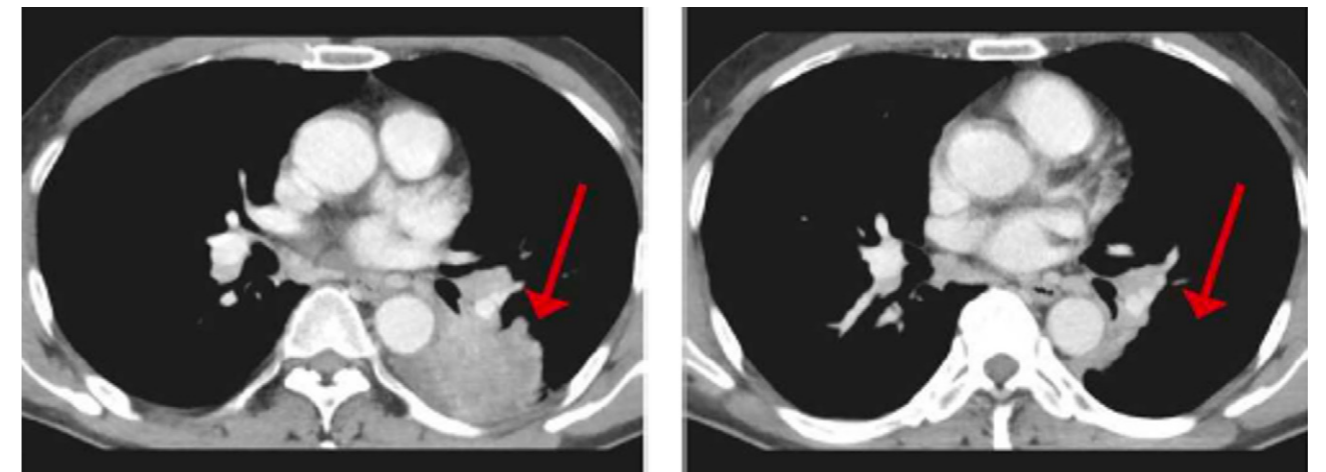


Bild 1: DT av thorax vid initial diagnos och efter sex veckors behandling med Alunbrig

Patientens initiala besvär som hosta och blodiga upphostningar försvann under de första två-tre veckornas behandling. MRT av huvudet vid den avslutande stadiindelningen sex veckor efter behandlingsstart med Alunbrig visade regression i form av en signifikant minskning av primärtumörens storlek och en fullständig regression av hjärnlesionerna uppnåddes efter behandlingsperioden. Laboratorieavvikelser av grad 1 i form av lätt förhöjda kreatininas- och lipasvärden observerades.

Vid DT-skanningen i maj 2018 (bild 2) framträdde en ny lesion kontralateralt, vilket väckte misstankar om nya metastaser. Vid sådan oligoprogression bör dock alltid lokal behandling övervägas först. Eftersom rebiopsi och bronkoalveolär lavage (BAL) som diagnosmetod visade pneumonit på grund av ett ökat antal lymfocyter gavs kortisonbehandling och samtidigt avbröts behandlingen med Alunbrig.

Efter fullständig remission av denna inflammatoriska förändring (bild 2) reducerades kortisonbehandlingen tre veckor senare och behandling med Alunbrig återupptogs med en dos på 90 mg efter totalt fyra veckors behandlingssuppehåll. I juni 2019 genomfördes ytterligare kontroller.

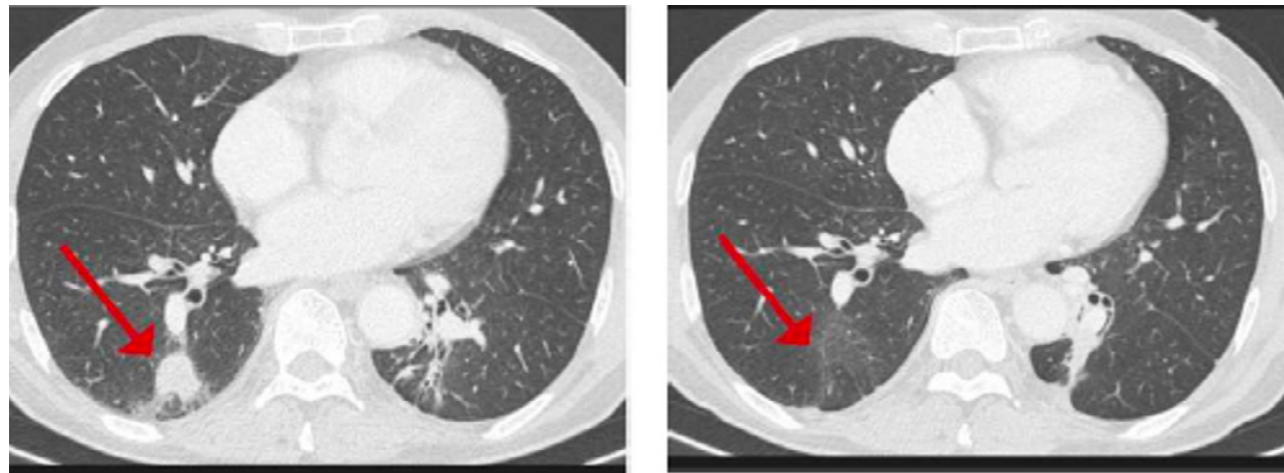


Bild 2: DT av thorax vid kontrollundersökning och efter fyra veckors kortisonbehandling.

Livskvalitet

Patienten fortsatte med sitt arbete och sina sociala aktiviteter under behandlingen med Alunbrig och fick gå på kontroller var tredje månad.

Nuvarande hälsotillstånd

Patienten är fortsatt asymtomatisk och står på reducerad dos Alunbrig. Den senaste kontrollen i början av mars 2020 visade, liksom tidigare kontroller, på en stabilisering av sjukdomen och nästan tre års progressionsfri överlevnad.

Slutkommentar av Dr Maximilian Hochmair

Patientfallet illustrerar behandling med Alunbrig som första linjens behandling vid ALK-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer och hjärnmetastaser, som i detta fall ledde till nästan fullständig remission.

För att bekräfta sjukdomsprogression hos ALK-positiva patienter kan en rebiopsi vara till god hjälp, men enligt riktlinjerna från NCCN, ESMO eller IASLC är det inte något som är absolut nödvändigt.

Om primärtumören skulle progrediera är ett behandlingsalternativ att byta behandling till lorlatinib för att kunna fortsätta med en tablett dagligen.

Patientfall 2.

”Hans” – 67 år och nybliven pensionär

| | |
|-------------------------------------|--|
| Ålder | 67 år |
| Kön | Man |
| Rökstatus | Icke-rökare |
| Samsjuklighet | Arteriell hypertoni, diabetes mellitus, resttillstånd efter ventrikelsår |
| Lungcancerdiagnos | 2019 |
| Stadium vid diagnosen | IV B (cT4 cN3 cM1c) |
| Hjärnmetastaser | Ja |
| Duration Alunbrig-behandling | 3 månader |

Anamnes och diagnos

En 67-årig man som aldrig rökt blev inlagd på sjukhus i december 2019 för svårbehandlad pneumoni och hade mycket nedsatt allmäntillstånd (ECOG 2). De främsta besvären var en höggradig dyspné samt yrsel. Misstanke fanns om lungcancer och DT-thorax visade omfattande infiltrat i lingula, talrika spridda och delvis nodulära konsolidationer på båda sidor samt en nyligen inträffad lungemboli i vänster nedre lob. Patienten hade även tidigare (år 2007) haft en lungemboli på höger sida. DT av buken visade flera levermetastaser, en misstänkt mjältlesion och retroperitoneal lymfadenopati. MRT av huvudet visade flera hjärnlesioner (9 cerebrala och 1 cerebellär) med uttalade omgivande ödem. Halssonografi visade märkbart förstörade retroklavikulära lymfkörtlar på båda sidor, som på grund av närhet till kärl inte var tillgängliga för punktion.

Vid en bronkoskopi togs röntgenvägleda tångbiopsier och borstprover från lingulan. Resultaten från vävnadsanalysen i januari 2020 visade ett något differentierat adenokarcinom i lungan med lymfatisk/vaskulär invasion. Den molekylärpatologiska analysen indikerade fusioner av EML4 (exon 6 och 7) och ALK (exon 2). Mot bakgrund av dessa fynd fastställdes stadium IV B (cT4 cN3 cM1c).

Behandling

Då cancer befann sig i ett mycket invasivt stadium påbörjades oral behandling med Alunbrig i början av januari 2020 med 90 mg som startdos. Baserat på avsaknad av biverkningar, laboratorievärden samt klinisk undersökning ökades dosen till 180 mg dagligen efter en vecka.

Vid den första kontrollen, ca fyra veckor efter behandlingsstart, sågs en markant förbättring med tillbakabildning av de bilaterala intrapulmonella förändringarna, de mediastinala lymfomen och de sekundära buktumörerna. Den intrapulmonella remissionen var nästan fullständig (se bild 1 och 2).

MRT av hjärnan visade ett oansenligt intracerebralt fynd och en fullständig avsaknad av de tidigare talrika hjärnlesionerna (se bild 3). En signifikant minskning av antalet och storleken på lever- och mjältmetastaserna observerades vid det första kontrollbesöket. Efter fyra veckors behandling med Alunbrig hade alla förändringar gått tillbaka.

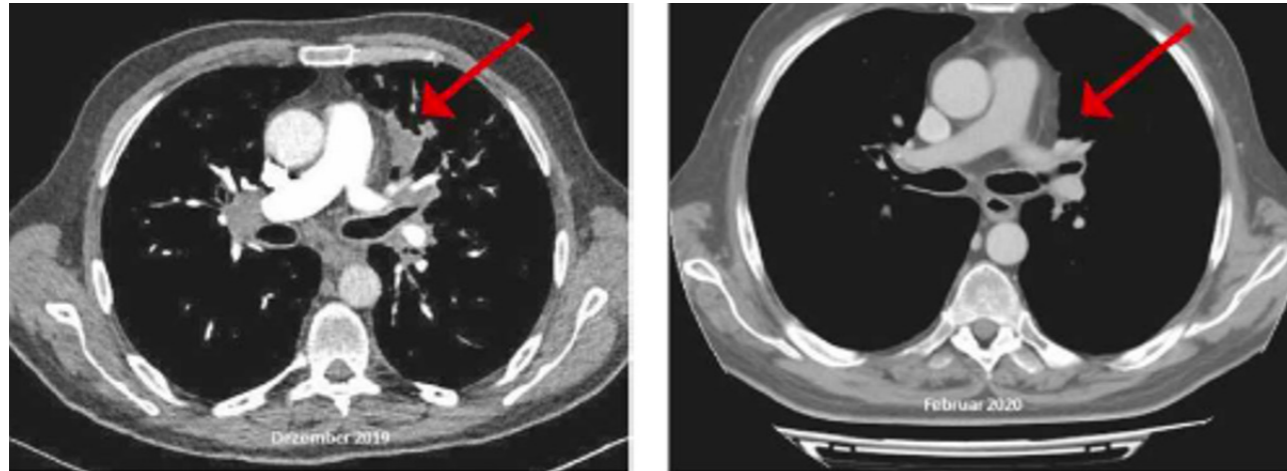


Bild 1: Thorax-DT vid initial diagnos och efter fyra veckors behandling med Alunbrig

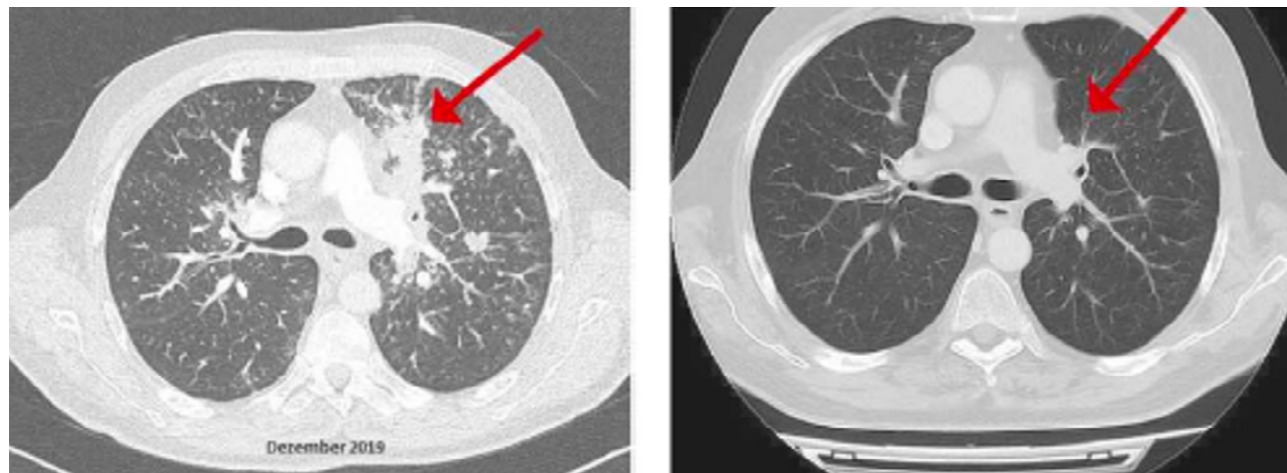


Bild 2: Thorax-DT vid initial diagnos och efter fyra veckors behandling med Alunbrig

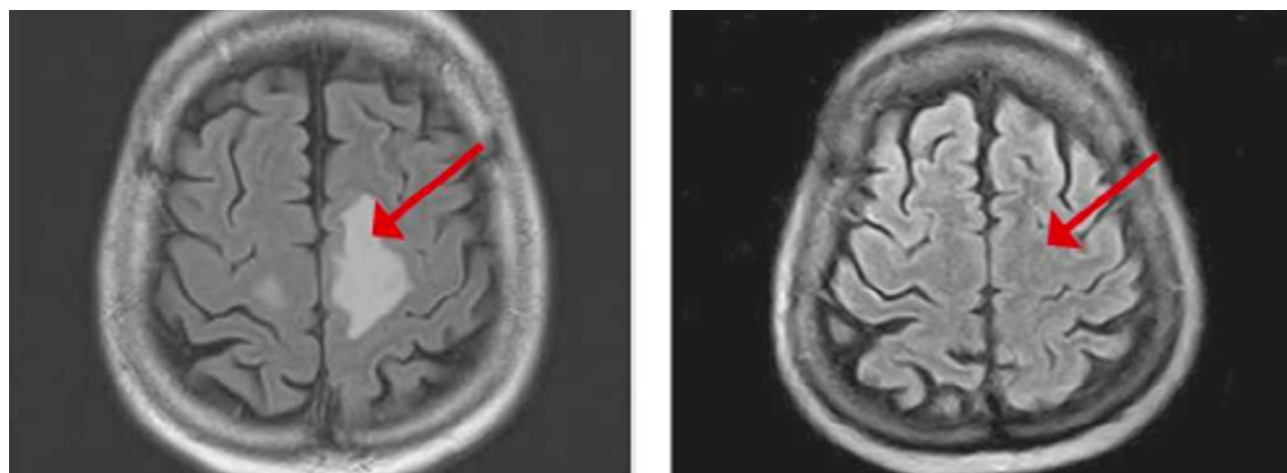


Bild 3: MRT av hjärnan vid initial diagnos och efter fyra veckors behandling med Alunbrig

Kontrollen av laboratorieparametrar visade en mindre avvikelse i kreatinfosfokinas (CPK) utan kliniska symtom hos patienten, vilken är en känd behandlingsrelaterad biverkning och som inte kräver någon dosreduktion av Alunbrig. I övrigt uppvisade patienten inte några biverkningar under behandlingen.

Livskvalitet

Initialt var patienten i dålig form. Cirka fyra veckor efter behandlingsstart sågs en förbättring av allmäntillståndet och efter ytterligare några veckor var patienten fri från besvär.

Nuvarande hälsotillstånd

Patientens sjukdom är fortsatt stabil med regression av alla tumörlesioner.

Slutkommentar av Dr Tatjana Bundalo

Detta fall illustrerar behandling med Alunbrig i första linjen hos en patient med ALK-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer (stadium IV B) med metastaser i hjärna, lever och mjälte där behandlingen gav ett fullständigt intrakraniellt behandlingssvar (CR) och ett partiellt systemiskt behandlingssvar (PR) efter fyra veckor.

Vid en eventuell progression är behandling med lorlatinib ett möjligt behandlingsalternativ.

Förkortad produktinformation.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning.

Alunbrig® (brigatinib) 30 mg, 90 mg och 180 mg filmdragerad tablett. Startförpackning om 90 mg + 180 mg finns tillgänglig. **Farmakologisk grupp:** Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare. **ATC-kod:** L01XE43. **Rx, F. Indikation:** Alunbrig® är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som inte tidigare behandlats med en ALK-hämmare samt som monoterapi för behandling av vuxna patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC som tidigare behandlats med krizotinib. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Allvarliga, livshotande och fatala pulmonella biverkningar, bland annat biverkningar med karakteristiska som stämmer överens med ILD/pneumonit, kan uppkomma hos patienter som behandlas med Alunbrig. De flesta pulmonella biverkningarna uppkom under de första 7 behandlingsdagarna. Pulmonella biverkningar av grad 1-2 gick tillbaka när behandlingen avbröts eller dosen minskades. Högre ålder och kortare intervall (mindre än 7 dagar) mellan den sista dosen krizotinib och den första dosen Alunbrig var enskilda faktorer som kunde sättas i samband med ökad frekvens pulmonella biverkningar. Dessa faktorer ska beaktas vid insättning av behandling med Alunbrig. Alunbrig kan orsaka fosterskador om det administreras till en gravid kvinna. Fertila kvinnor som behandlas med Alunbrig ska uppmanas att inte bli gravida och män som behandlas med Alunbrig att inte skaffa barn under behandlingstiden. Amning ska avbrytas under behandling med Alunbrig. Försiktighet ska iaktas vid framförande av fordon eller användning av maskiner eftersom synstörningar, yrsel eller trötthet kan förekomma under behandling med Alunbrig. För fullständig information och priser, se www.fass.se. **Datum för översyn av produktresumé:** 02/2022. **Kontakt:** Takeda Pharma AB, infosweden@takeda.com, tel. 08-731 28 00, www.takeda.se.



ONCOLOGY

Takeda Pharma AB
Tel: 08-731 28 00, www.takeda.se