

KARRI PENTTILÄ

LT, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

PIKSANTRONI

PIXUVRI 29 MG JAUHE INFUUSIONESTETTÄ VARTEN, CTI LIFE SCIENCES LIMITED

Piksantroni on tarkoitettu useaan kertaan uusiutuneen tai hoitoresistentin, aggressiivisen B-soluisen non-Hodgkin-lymfooman (NHL) hoitoon ainoana lääkkeenä (monoterapia).
Lääkkeen yleisimmät haittavaikutukset ovat neutropenia sekä anemia.

Diffuusi suuri- ja B-soluisen lymfooma on yleisin aggressiivinen lymfooma käsittäen noin 30 % kaikista lymfoomista. Suomessa uusia potilaita todetaan noin 300 vuosittain. Kyseessä on mahdollisesti parannettava tauti, jonka ensilinjan hoidossa antrasykliineihin kuuluvilla solunsalpaajilla on keskeinen osa. Ongelmana perinteisten antrasykliinien, kuten doksorubisiinin, käytössä on kokonaislääkeannokseen liittyvä (kumulatiivinen) sydäntoksisuus. Spesifisen vasta-aiheen, rituksimabin, lisääminen osaksi ensilinjan hoitoa on merkittävästi parantanut potilaiden ennustetta.

Tauti uusiutuu (relapoituu) ensilinjan hoidon jälkeen yli 30 %:lla potilaista. Hoitovaihtoehtona sopiville potilaille on intensiivihoidon autologisella kantasolusiirrolla tuettuna toisen linjan hoidon jälkeen. Niille potilaille, jotka eivät sovellu intensiivihoidon, voidaan käyttää toisen linjan hoitoja, jotka eivät yleensä sisällä antrasykliinejä kumulatiivisen sydäntoksisuuden vaaran takia.

Ei ole konsensusta parhaasta hoidosta potilaille, jotka eivät sovellu intensiivihoidon 1. relapsin jälkeen tai joiden tauti on hoitoresistentti toisen linjan sytostaattihoidolle. Tällaisessa tilanteessa on tavallista käyttää yhdistelmähoitoa.

Piksantroni on tarkoitettu useaan kertaan uusiutuneen tai hoitoresistentin, aggressiivisen B-soluisen non-Hodgkin-lymfooman (NHL) hoitoon monoterapiana ai-

kuisille. Suositeltu annos on 50 mg/m², ja se annetaan neljän viikon hoitajakson 1., 8. ja 15. päivänä. Hoitajaksoja annetaan enintään 6.

Farmakologia

Piksantroni on atsa-antraseenidioniemäs, joka on sukua muille antrasykliineille ja antraseenidioneille kuten doksorubisiinille ja mitoksantronille. Piksantroni on heikko topoisomeraasi II:n estäjä, joka alkyloi DNA:ta suoraan muodostaen stabiileja DNA-addukteja ja aiheuttaen kaksoissäikeen katkeamia.

Piksantroni tuottaa antrasykliinejä vähemmän happiradiikaaleja sekä alkoholimetaboliitteja, joiden ajatellaan olevan keskeisiä antrasykliinien sydäntoksisuuden synnyssä.

Teho

Piksantronia verrattiin muihin solunsalpaajahoitoihin III-vaiheen tutkimuksessa, johon osallistui 140 B-soluisista, aggressiivista NHL:aa sairastavaa aikuista. He olivat saaneet aikaisemmin vähintään kahta muuta hoitoa ja heidän syöpänsä oli uusiutunut tai ei ollut reagoinut hoitoon. Potilaille annettiin kuusi hoitajaksoa joko piksantronia tai muuta syöpälääkettä monoterapiana.

Piksantronista osoitettiin olevan hyötyä B-soluisista aggressiivista NHL:aa sairastaville potilaille. Täydellinen hoitovaste saavutettiin 20 %:lla Pixuvria saaneista

Pixuvri-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 10.5.2012. Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi löytyy välilehdeltä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhtenveto välilehdeltä Product information.

potilaista (14 potilaalla 70:stä) mutta vain 5,7 %:lla muita valmisteita saaneista potilaista (4 potilaalla 70:stä). Myös tautivapaa aika oli pitempi piksantronia saaneilla: 5,3 kuukautta vs. 2,6 kuukautta ($p = 0,005$).

Ainostaan noin 54 % potilaista oli saanut rituksimabia ensilinjan hoidossa. Rituksimabi on tänä päivänä aina osana ensilinjan hoitoa. Piksantronin teho niiden potilaiden hoidossa, jotka olivat aiemmin saaneet rituksimabia, ei ollut läheskään yhtä hyvä kuin niiden potilaiden hoidossa, jotka eivät olleet aiemmin sitä saaneet.

Tutkimustuloksia piksantronin käytöstä lapsipotilaiden hoidossa ei toistaiseksi ole.

Haittavaikutukset

Piksantronin hematologiset haittavaikutukset olivat yleisiä. Neutropeniaa ilmeni 50 %:lla (10 % potilaista keskeytti tutkimuksen neutropenian takia), anemiaa 31 %:lla ja trombosytopeniaa 21 %:lla. Muita haittoja olivat voimattomuus (23 %), kuume (22 %) ja yskä (22 %).

Sydäntoksisuus oli erityinen mielenkiinnon aihe. Sydäntapahtumia oli piksantroniryhmässä enemmän (35 % vs. 21 %), mutta ainoastaan 9 tapahtuman ajateltiin liittyvän piksantroniin (13 %). Kaikki nämä tapahtumat olivat oireettomia ejektiofraktion laskuja.

Pohdinta

USA:n lääkeviranomaisen FDA ei ole hyväksynyt piksantronin myyntilupaa. Yksi syy tähän oli yllä kuvatun

III-vaiheen tutkimuksen ennenaikainen keskeyttäminen. Tutkimuksen tavoite oli saada 160 potilasta molempiin tutkimushaaroihin, mutta lopullinen potilasmäärä oli yhteensä vain 140 potilasta. Yksi syy rekrytoinnin ongelmiin on varmasti se, että monoterapiaa ei ole perinteisesti käytetty laajalti relapsin hoitoon.

Sen sijaan Euroopassa EMA katsoi, että lääkkeen myyntilupa voidaan tällä tehon ja turvallisuuden näytöllä hyväksyä. Ehtona on, että myyntiluvan haltija tekee lisätutkimuksia potilailla, joita on hoidettu aikaisemmin rituksimabilla.

Piksantroni on uusi vaihtoehto niille uusiutunutta aggressiivista, B-soluista NHL:aa sairastaville potilaille, joille ei perinteisiä antrasykliinejä voida käyttää. ■

Kirjallisuutta

Cabanillas F. Pixantrone: a new agent for relapsed aggressive lymphomas (editorial). Lancet Oncol 2012; 13: 654–6.

Pettengell R, ym. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. Lancet Oncol 2012; 13: 696–706.

Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Oncologic Drugs Advisory Committee, Monday, March 22, 2010. www.fda.gov