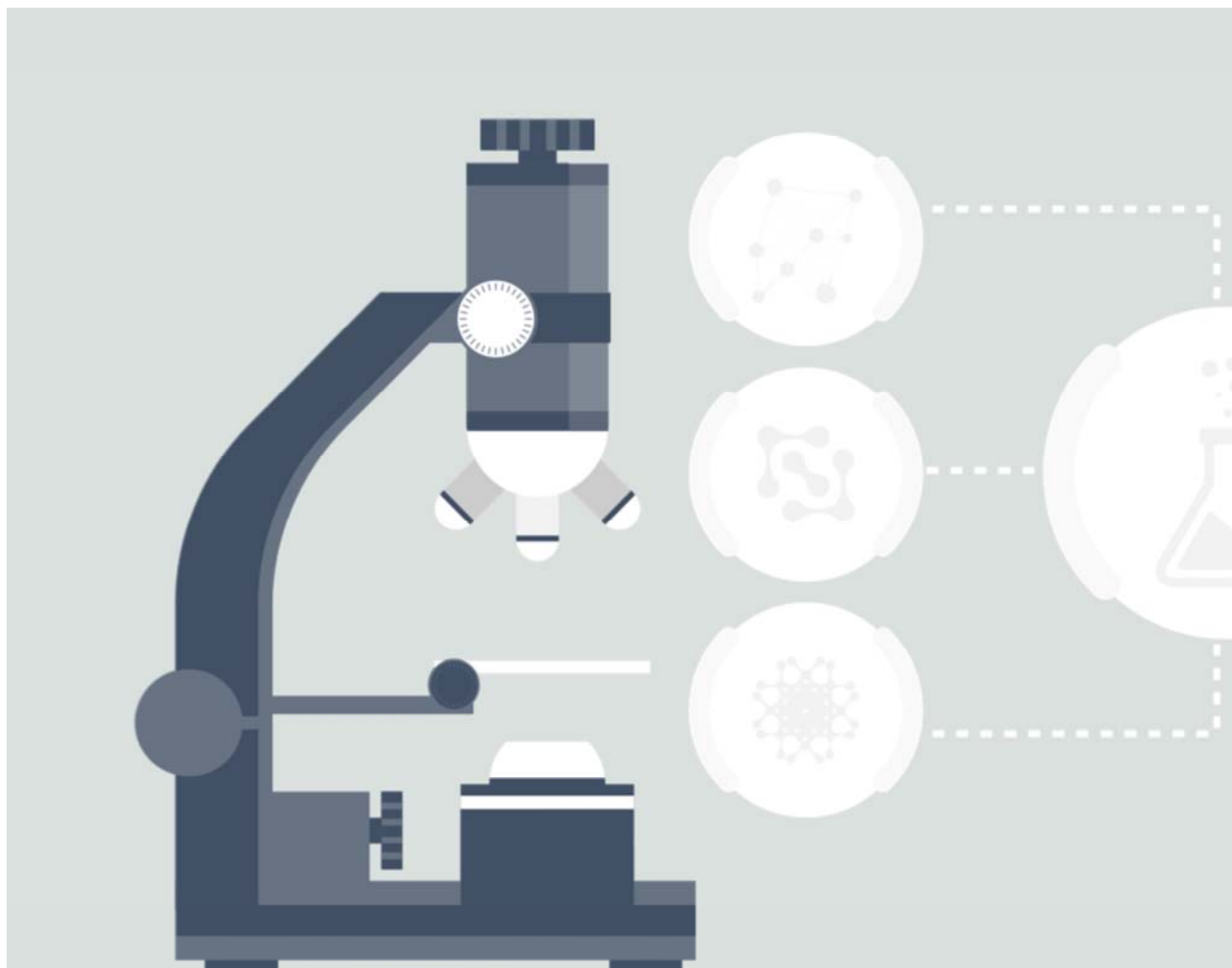


JULKAISTU NUMEROSSA 3/2015
UUTTA LÄÄKKEISTÄ

Pembrolitsumabi

Päivi Ruokoniemi, Olli Tenhunen / Kirjoitettu 29.9.2015 / Julkaistu 2.10.2015



Keytruda 50 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, Merck Sharp & Dohme Limited.

Keytruda on monoterapiana tarkoitettu aikuisille edenneen, leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeitä lähettäneen melanooman hoitoon. Se jatkaa edenneen melanooman hoitoon viime vuosina tulleiden lääkeinnovaatioiden sarjaa ja on järjestyksessä toinen myyntiluvan saaneista PD-1-vasta-aineista.

T-solujen CTLA-4-molekyylä vastaan suunnattu vasta-aine ipilimumabi oli ensimmäinen lääke, jonka osoitettiin lisäävän elinaikaa edenneen melanooman hoidossa. Ipilimumabi voimistaa elimistön immuunivastetta, minkä toivotaan johtavan syöpäsolukon tuhoutumiseen. Hoidosta hyöttyy noin 10–20 % potilaista. Joukossa on myös huomattavan pitkäaikaisen hoitovasteen saaneita. Tehon kääntöpuolena ovat kuitenkin hitaasti ilmenevä terapeutinen vaikutus ja immunologiset haittavaikutukset. Toistaiseksi on myös ollut vaikeaa ennustaa, kuka immuunivastetta muuntavasta lääkehoidosta lopulta hyöttyy.

Uusi, immunologiseen vaikutusmekanismiin perustuva vaihtoehto melanooman hoidossa on pembrolitsumabia sisältävä Keytruda. Se on tarkoitettu aikuisille edenneen, leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeitä lähettäneen melanooman hoitoon. Keytrudan suositeltu annos on 2 mg/kg, ja se annetaan 30 minuutin infuusiona laskimoon 3 viikon välein. Hoitoa jatketaan taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmenee haittavaikutuksia, jotka edellyttävät hoidon keskeyttämistä. Immuunivastetta muuntavan vaikutusmekanismin vuoksi hoitovaste voi ensimmäisten hoitokuukausien aikana viivästyä, jolloin kasvain saattaa tilapäisesti kasvaa tai potilaalle voi ilmestyä uusia pieniä melanoomalesioita. Potilailla voi lisäksi ilmetä immunologista toksisuutta missä tahansa hoidon vaiheessa, myös pembrolitsumabin viimeisen annoksen jälkeen.

Keytruda-hoidon saa aloittaa syövän hoitoon perehtynyt erikoislääkäri, ja hoito tulee toteuttaa erikoislääkärin valvonnassa. Hoidon vasta-aihe on vaikea yliherkkyys pembrolitsumabille tai apuaineille.

Farmakologia

Pembrolitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa. Se tehostaa elimistön T-solvasteita sitoutumalla PD-1- eli programmed death-1 -reseptoriin ja estämällä sen sitoutumisen PD-L1- ja PD-L2-ligandeihin. PD-1-reseptori on T-solujen aktiivisuuden säätelijä, joka normaalisti toimiessaan estää T-soluihin liittyviä immuunivasteita. PD-L1- ja PD-L2-ligandeja ilmentyy antigeeneja esittelevissä soluissa ja mahdollisesti myös kasvaimissa tai kasvaimen välittömässä läheisyydessä.

Kun pembrolitsumabia annostellaan 2 mg/kg 3 viikon välein, vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 18 viikossa. Terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 26 vuorokautta. Vasta-aineluonteensa vuoksi pembrolitsumabi ei sitoudu plasman proteiineihin eikä metaboloitu elimistössä. Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa ei siten ole odotettavissa.

Pembrolitsumabin farmakokinetiikkaa on tutkittu myös lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa tai lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Näillä potilailla pembrolitsumabin annosmuutokset eivät ole tarpeen.

Neutraloivien vasta-aineiden muodostuminen pembrolitsumabihoidon aikana on mahdollista. Kliinisessä tutkimusohjelmassa yhdellä potilaalla arvioituista 268 potilaasta (27 % koko kliinisestä tutkimusohjelmasta) todettiin neutraloivia vasta-aineita. Näillä vasta-aineilla ei kuitenkaan ollut selkeitä vaikutuksia pembrolitsumabin farmakokinetiikkaan.

Immuunivastetta muuntavan vaikutuksen vuoksi systeemiset kortikosteroidit ja muut immunosuppressiiviset lääkeaineet voivat heikentää pembrolitsumabin farmakodynaamista vaikutusta ja tehoa. Systeemisiä kortikosteroideja tai muita immunosuppressiivisiä lääkeaineita voidaan kuitenkin käyttää pembrolitsumabihoitoon liittyvien immunologisten haittavaikutusten hoitoon.

Teho

Pembrolitsumabin teho edenneen melanooman ensilinjan ja myöhäisemmän linjan hoidossa hoitoannoksella 2 mg/kg on osoitettu kahdessa tutkimuksessa. Aktiivikontrolloidussa KEYNOTE-002 -tutkimuksessa pembrolitsumabia annettiin melanoomapotilaille, jotka olivat aiemmin saaneet ipilimumabia. Kontrolloimattomassa KEYNOTE-001-tutkimuksessa vain toisen tutkimushaaran potilaat olivat saaneet aiemmin ipilimumabihoitoa. Lisäksi myyntilupa-arvioinnissa huomioitiin alustavat tulokset aktiivikontrolloidusta KEYNOTE-006-tutkimuksesta, jossa pembrolitsumabiannos oli 10 mg/kg. Tutkittavat eivät olleet aiemmin saaneet ipilimumabia. Kontrolloitujen tutkimusten vertailuhoitona oli joko tutkijan valitsema solunsalpaajahoito (KEYNOTE-002) tai ipilimumabi (KEYNOTE-006).

Jos tutkimuksissa havaittiin taudin etenemistä pembrolitsumabihoidon aikana, hoitoa jatkettiin potilaan kliinisen tilan sen salliessa, kunnes taudin eteneminen varmistui. Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa oli mukana myös potilaita, joilla oli todettu kasvaimen BRAF-mutaatio. Tällöin edeltävää lääkehoitoa BRAF-estäjällä edellytettiin vain tutkimuksissa 001 ja 002. Pembrolitsumabin tehoa osoittaneet kontrolloidut tutkimukset ovat edelleen käynnissä.

Tutkimustulosten mukaan pembrolitsumabi pidentää aiemmin ipilimumabia saaneiden melanoomapotilaiden etenemisvapaata elossaoloaika (progression-free survival, PFS) solunsalpaajahoitoon verrattuna (riskitiheyksien suhde 0,57). Kokonaiselinaikahyötyä ei ole tässä potilasjoukossa kuitenkaan toistaiseksi osoitettu. Tähän osittain vaikuttaa se, että PFS-analyysin ajankohtana kokonaiselinaikatiedot eivät olleet vielä lopullisia. Analyysissä ei myöskään huomioitu hoitohaarasta toiseen siirtymisen mahdollisia, analyysiä sekoittavia vaikutuksia. Solunsalpaajahoitoon satunnaistetuista potilaista 48 % sai myöhemmässä tutkimuksen vaiheessa pembrolitsumabia.

Potilailla, jotka eivät aikaisemmin ole saaneet ipilimumabia, pembrolitsumabiannos 10 mg/kg 2 tai 3 viikon välein annosteltuna vaikuttaa pidentävän sekä etenemisvapaata elossaoloaikaa että kokonaiselinaikaa ipilimumabihoitoon verrattuna. PFS:n mediaani oli pembrolitsumabilla hoidetuilla potilailla 4,1 kuukautta (3 viikon välein annosteltuna) ja 5,5 kuukautta (2 viikon välein annosteltuna), kun taas ipilimumabia saaneilla kontrollipotilailla se oli 2,8 kuukautta. Kuuden kuukauden hoidon jälkeen 46–47 % pembrolitsumabia saaneista potilaista oli elossa ilman taudin etenemistä. Ipilimumabia saaneista vastaava osuus oli 27 %. Vielä ei kuitenkaan tiedetä, mikä on pembrolitsumabin suuremman hoitoannoksen absoluuttinen elinaikahyöty ipilimumabiin verrattuna.

Koska pembrolitsumabin teho ei riippunut annoksesta, suurempaa hoitoannosta koskevan tutkimusnäytön katsottiin olevan sovellettavissa myös matalampaan, hyväksytyyn hoitoannokseen.

BRAF- tai PD-L1-statuksella ei ollut vaikutusta pembrolitsumabin tehoon, mutta tutkimusnäyttö tästä on vielä hyvin rajallista. Siksi Keytrudan myyntiluvan ehtona on, että myyntiluvan haltija toimittaa Euroopan lääkevirastolle lisänäyttöä biomarkkereiden vaikutuksesta valmisteen tehoon. Vastaavasti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa lopulliset tulokset kliinisen tutkimusohjelman aktiivikontrolloiduista tutkimuksista.

On hyvä huomioida, että kliinisten tutkimusten poissulkukriteerien vuoksi tarjolla ei ole tutkimusnäyttöä pembrolitsumabin tehosta ja turvallisuudesta niille potilaille, joilla on HIV-, B- tai C-hepatiitti-infektio, aktiivinen systeeminen autoimmuunisairaus tai aikaisempia ipilimumabihoiton aiheuttamia hankalia haittavaikutuksia.

Haittavaikutukset

Kokonaisuutena Keytruda-valmisteen haittavaikutusprofiili vaikuttaa suotuisalta. Kliinisissä tutkimuksissa useimmiten ilmoitettuja haittoja olivat ripuli, vähentynyt ruokahalu, yskä, kutina, ihottuma, nivelsärky, valkopälvi ja väsymys. Vakavat haittavaikutukset kohdistuivat useimmin maha-suolikanavaan, hengityselimistöön ja välikarsinaan tai ilmentyivät yleisoireina ja annostelupaikan reaktioina. Vaikutusmekanismien takia pembrolitsumabihoiton yhteydessä voi kuitenkin esiintyä immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia, joiden ennustaminen on hankalaa. Tutkimuksissa useammalla kuin yhdellä potilaalla sadasta ilmeni pneumoniittia, koliittia, hypo- tai hypertyreoosia, tyreoidiittia, vaikeita ihoreaktioita ja infuusioannosteluun liittyneitä reaktioita. Lisäksi todettiin muita maha- ja suolikanavaan, umpierityisrauhasiin, maksaan, keuhkoihin ja munuaisiin liittyneitä haittavaikutuksia, mukaan lukien koliittiin liittyvä maha-suolikanavan perforaatio. Potilaiden ja heitä hoitavien lääkäreiden tulee olla tietoisia näiden immunologisten haittavaikutusten mahdollisuudesta, jotta ne voidaan todeta mahdollisimman varhaisessa vaiheessa.

Useimmat pembrolitsumabihoidon aikana ilmenevät immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset ovat korjautuvia. Niitä voi hoitaa keskeyttämällä pembrolitsumabihoito sekä antamalla kortikosteroideja tai muuta tukihoidoa. Pembrolitsumabin immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset vaikuttavat yleistyvän, kun hoitoaika pitenee. Vakavat haittavaikutukset vaikuttavat ilmaantuvan myöhäisemmässä vaiheessa kuin solunsalpaaja- tai ipilimumabihoidossa.

Valmisteen käytön turvallisuudesta ei toistaiseksi ole saatavilla pitkäaikaisseurantatietoa. Turvallisuustieto täydentyy myyntiluvan jälkeisessä seurannassa.

Pohdinta

Alustavien tutkimustulosten perusteella PD-1-estäjä pembrolitsumabi tarjoaa tehokkaan ja suhteellisen turvallisen vaihtoehdon edenneen melanooman hoitoon potilaille, joilla on BRAF-mutaatio, ja potilaille, joiden tauti on edennyt aikaisemmasta ipilimumabihoidosta huolimatta. Odotettavissa olevan elinaikahyödyn osalta pembrolitsumabi vaikuttaa ipilimumabia tehokkaammalta, millä voi olla vaikutusta hoitokäytäntöihin.

Immuunivasteen muuntajien käytöstä edenneen melanooman hoidossa ei toistaiseksi ole maassamme paljoa kokemusta. Pembrolitsumabi on järjestyksessä toinen tänä vuonna myyntiluvan saaneista, immuunivastetta muuntavista PD-1-vasta-aineista. Ensimmäinen PD-1-vasta-aine nivolumumabi sai myyntiluvan Euroopassa reilua kuukautta aikaisemmin. Vaikka myyntiluvan saaneiden PD-1-vasta-aineiden kliiniset kehitysohjelmat olivat erilaiset, niiden hyväksytyt käyttöaiheet ovat identtiset.

Molempien valmisteiden hoitovaikutus ilmenee viiveellä, mikä tulee haastamaan kliinikot tarkoituksenmukaisimman kohderyhmän valinnassa. Tässä on avuksi, että tuntee tutkittujen potilasryhmien ominaisuudet mahdollisimman hyvin.

Kun kliinistä käyttökokemusta saadaan lisää, pembrolitsumabin asema edenneen melanooman hoidossa todennäköisesti selkiintyy. Immuunivastetta muuntavien lääkehoitojen kohderyhmä ja käyttölaajuus riippuvat myös PD-1-estäjien arvioidusta kustannusvaikuttavuudesta. PD-1-vasta-aineiden immunologisesta vaikutusmekanismista huolimatta olisi myös tärkeää löytää testejä, joiden avulla uusi hoito voitaisiin kohdentaa siitä eniten hyötyville.



Päivi Ruokoniemi

LT, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea



Olli Tenhunen

LT

Syöpätautien erikoislääkäri

Ylilääkäri, Fimea

LISÄÄ AIHEESTA

Uutta lääkkeitä: Nivolumabi

(http://sic.fimea.fi/etusivu/3_2015/vain-verkossa/uutta-laakkeista-nivolumabi)

Uutta lääkkeitä: Pembrolitsumabi

(http://sic.fimea.fi/etusivu/3_2015/vain-verkossa/uutta-laakkeista-pembrolitsumabi)

Melanoomapotilaiden määrä lisääntyy ja lääkehoito yksilöllistyy

(http://sic.fimea.fi/3_2015/melanoomapotilaiden_maara_lisaantyy)

HYVÄ TIETÄÄ

- Keytruda-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 4.8.2015.
- Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi on välilehdellä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenvedo välilehdellä Product information.
- Valmisteyhteenvedoon on linkki myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta www.fimea.fi: Lääketieto > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan.

KIRJALLISUUTTA

Ruokoniemi P, Tenhunen O. Nivolumabi. Sic!-verkkolehti 2015; 2(3). Julkaistu 2.10.2015. [sic.fimea.fi \(/etusivu/3_2015/muut-palstat/uutta-laakkeista-nivolumabi\)](http://sic.fimea.fi(/etusivu/3_2015/muut-palstat/uutta-laakkeista-nivolumabi))

Vihinen P. Melanoomapotilaiden määrä lisääntyy ja lääkehoito yksilöllistyy. Sic! 2015; 5(3): 21–3.

([/3_2015/melanoomapotilaiden_maara_lisaantyy](http://3_2015/melanoomapotilaiden_maara_lisaantyy))