

Kritsotinibi

Xalkori 200 mg ja 250 mg kapseli, kova, Pfizer Limited

Xalkori on tarkoitettu aikuisille aiemmin hoidetun, edenneen, ei-pienisoluisen keuhkosityövän (NSCLC:n) hoitoon, kun kasvain on positiivinen anaplastisen lymfoomakinaasin (ALK) suhteen. ALK-määritys on tehtävä kasvaimesta asianmukaista menetelmää käyttäen. Lisätietoja tarvitaan vielä sekä lääkkeen tehosta että turvallisuudesta.

Keuhkosityöpä on maailmanlaajuisesti yleisimpiä ja huonoennusteisimpiä syöpäsairauksia. Vuonna 2010 se oli miesten toiseksi yleisin ja naisten neljänneksi yleisin syöpä Suomessa. Uusia tapauksia todettiin tuolloin kaikkiaan 2 370. Ei-pienisoluisen keuhkosityöpien ryhmä (NSCLC) kattaa tapauksista 75–80%, ja puolet näistä (noin 850) on adenokarsinomia.

Xalkorin vaikuttava aine kritsotinibi on reseptoriytyrosiinikinaasin estäjä. Se vaikuttaa pääasiassa estämällä anaplastisen lymfoomakinaasin toimintaa, jolloin ALK-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityöpäkasvaimen kasvu ja leviäminen vähenevät. Valmiste on tarkoitettu aiemmin hoidetun, edenneen, ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon.

Xalkorin suositusannos on yksi 250 mg:n kapseli nieltynä kahdesti päivässä (500 mg vuorokaudessa) siihen saakka kunnes sairaus etenee tai potilas ei siedä hoitoa. Kapseleita ei saa ottaa greippimehun tai mäkikuisman kanssa, koska ne voivat vaikuttaa kritsotinibin pitoisuuteen plasmassa.

Farmakologia

Kritsotinibi on reseptoriytyrosiinikinaasin ALK ja sen syöpää aiheuttavien varianttien (ALK-fuusioiden ja tiettyjen ALK-mutaatioiden) selektiivinen, pienimolekyylinen estäjä. Se on myös hepatosyyttikasvutekijän reseptorin (HGFR, c-Met) reseptoriytyrosiinikinaasin estäjä. Kritsotinibilla on todettu voimakas ja selektiivinen kasvua estävä aktiivisuus, ja sen on todettu indusoivan solukuolemaa kasvainsolulinjoissa, jotka ilmentävät ALK-fuusiotaapahtumia tai joissa ALK- tai MET-geenilokus on monistunut.

Kritsotinibin huippupitoisuus plasmassa saavutettiin noin 6 tunnissa paastotilassa niellyn kerta-annoksen jälkeen, ja absoluuttiseksi hyötyosuudeksi määritettiin 43 %. Kaksi kertaa vuorokaudessa annosteltuna vakaa tila saavutettiin 15 vuorokaudessa. Kritsotinibi sitoutuu 91 -prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin in vitro riippumatta lääkevalmisteen pitoisuudesta. Terveille vapaaehtoisille annetun, merkityn kerta-annoksen jälkeen ulosteessa havaittiin 63 % ja virtsassa 22 % annetusta annoksesta. Näennäinen terminaalinen puoliintumisaika oli 42 tuntia.

In vitro -tutkimukset osoittivat, että CYP3A4/5 olivat kritsotinibin metaboliseen puhdistumaan osallistuvat pääasialliset entsyymit. Kritsotinibin käyttö samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa voi suurentaa kritsotinibin pitoisuutta plasmassa.

Teho

Xalkorin käyttöä ainoana lääkkeenä tutkittiin kahdessa yhden hoitohaaran monikeskustutkimuksessa. Niihin osallistui 326 edennyttä, ALK-positiivista, ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavaa potilasta, joita oli hoidettu aiemmin. Potilaat saivat 250 mg kritsotinibia suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa.

Kummassakin tutkimuksessa ensisijainen tehon päätetapahtuma oli täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus. Tämän saavutti 60 % ensimmäisen ja 53 % toisen tutkimuksen potilaista. Aika, jonka potilaat elivät ilman taudin etenemistä, oli näissä kahdessa tutkimuksessa 9,2 ja 8,5 kuukautta. Vertailevia tehoa koskevia tietoja satunnaistetuista kliinisistä tutkimuksista ei vielä ole saatavilla.

Haittavaikutukset

Yleisimmät tutkimusten aikana havaitut haittavaikutukset olivat näköhäiriöt, pahoinvointi, ripuli, oksentelu, turvotus, ummetus ja väsymys. Maksa-arvojen nousu, leukopenia, pneumoniitti ja QTc-ajan piteneminen ovat mahdollisia vakavia haittavaikutuksia. Kuolemaan johtanutta maksatoksisuutta ja pneumoniittia esiintyi alle prosentilla potilaista. Xalkori-hoitoon yleisesti liittynyt pidentynyt QTc-aika saattaa aiheuttaa vaikeita, jopa kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä. Hoito pitää lopettaa pysyvästi, jos siihen liittyy vaikea-asteinen maksa-arvojen nousu tai QTc-ajan piteneminen tai jos todetaan hoitoon liittyvä pneumoniitti.

Pohdinta

Levinneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän aiemmat hoitotulokset ovat olleet huonoja; keskimääräinen elossaoloaika on ollut 8–10 kuukautta. Uusia hoitoja tarvitaan ja niiden uskotaan kehittyvän keuhkosityövän alatyypin tunnistamisen myötä. Nykyinen yksilöllinen taudin diagnostiikka ja hoito edellyttävät molekyylibiologisia tutkimuksia. Ne vaativat validoituja määritysmenetelmiä ja riittävää kudosnäytettä kasvaimesta, mikä ei aina ole ongelmatonta. Tärkeää on myös tunnistaa ne potilaat, joille uusia kohdennettuja lääkkeitä ei pidä antaa. Hoitojen ja diagnostiikan nopean kehityksen myötä kansallisten ja kansainvälisten ohjeiden merkitys korostuu.

Xalkori on ensimmäinen uusi lääke ALK-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon. Tietoa niiden potilaiden hoidosta, joiden kasvain on histologialtaan muu kuin adenokarsinoma, on vain vähän saatavilla. Tässä potilasryhmässä kliininen hyöty voi olla vähäisempi, mikä on otettava huomioon ennen hoitopäätöksen tekemistä. Tämänhetkiset kansainväliset suositukset kohdentaisivat molekyylibiologiset määritykset adenokarsinoomiin.

Xalkori-lääkevalmisteele on myönnetty niin sanottu ehdollinen myyntilupa. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteele odotetaan uutta tietoa tässä käyttöaiheessa. Erityisesti kaivataan vertailevia tutkimustuloksia vakiintuneeseen solunsalpaajahoitoon sekä pitkän aikavälin tuloksia niistä potilaista, jotka osallistuivat jo tarkasteltuihin tutkimuksiin. Euroopan lääkevirasto (EMA) arvioi vuosittain kritsotinibia koskevat uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää ne. Myyntiluvan ehtona on myös asianmukaisen koulutus- ja potilasinformaation jakaminen lääkkeen käytön yhteydessä.

Taina Methuen
Yliääkäri, Fimea

Artikkeli on julkaistu verkkolehdeissä 7.1.2013.

[Takaisin](#)

KIRJALLISUUTTA

Suomen Syöpärekisteri.

Knuutila A ja Salmenkivi K. Keuhkosityövän uudet hoidot edellyttävät tarkentunutta diagnostiikkaa. Duodecim 2012; 128(21): 2187–9.

Lappi-Blanco E, ym. Keuhkosityöpien tarkentuva diagnostiikka. Duodecim 2012; 128(21): 2225–35.

HYVÄ TIETÄÄ

Xalkori-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 23.10.2012. Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi löytyy välilehdeltä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdeltä Product information.
