

VANDETANIBI

CAPRELSA 100 MG JA 300 MG TABLETTI, KALVOPÄÄLLYSTEINEN, ASTRA ZENECA AB

Vandetanibi pidentää leikkaushoidon ulkopuolella olevien, sekä aggressiivista että oireista medullaarista kilpirauhaskarsinoomaa sairastavien potilaiden elinikää. Vandetanibilla on huomattavia sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia. Siitä voi olla vähemmän hyötyä potilaille, joilla ei ole RET-mutaatiota.

S yöpäresterin mukaan Suomessa todetaan vuosittain noin 400 uutta kilpirauhassyöpää. Näistä noin 5–10 % on medullaarisia eli kilpirauhasen kalsitoniinia tuottavista soluista kehittyviä. Noin 30 % medullaarisista kilpirauhassyöpätapauksista on perinnöllisiä osana multiple endocrine neoplasia (MEN) -oireyhtymää.

Diagnoosiin päästään, kun kilpirauhasesta löytyy yksittäinen kyhmy ja potilaalla on korkea seerumin kalsitoniinipitoisuus. Diagnoosihetkellä potilaalla on usein etäpesäkkeitä imusolmukkeissa. Hoito perustuu kilpirauhasen sekä alueellisten imusolmukkeiden täydelliseen kirurgiseen poistoon.

Vandetanibi on tarkoitettu aggressiivista ja oireista medullaarista kilpirauhaskarsinoomaa sairastaville potilaille, joiden paikallisesti edennyttä tai metastaattista sairautta ei voi hoitaa leikkauksella. Potilasta on seurattava tarkasti, koska vandetanibi pidentää QTc-aikaa ja saattaa aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa ja äkkikuoleman.

Pienellä osalla potilaita on osoitettavissa rearranged during transfection (RET) -proto-onkogeenin mutaatio. Caprelsan hyöty voi olla pienempi potilailla, joilla ei ole tätä mutaatiota tai joilla se on negatiivinen. Siksi ennen Caprelsa-hoidon aloittamista suositellaan kyseisen mutaation määrittämistä verestä.

Suosittelu vandetanibiannos on 300 mg kerran päivässä otettuna ruoan kanssa tai ilman ruokaa, suunnitteen samaan aikaan joka päivä. Jos potilaalla on nielemisvaikeuksia, voi tabletit sekoittaa hiilihapottomaan veteen. Potilaalle on kerrottava Caprelsa-hoitoon liittyvistä riskeistä ja annettava keskeiset turvallisuustiedot sisältävä potilaskortti.

Farmakologia

Vandetanibin tarkkaa vaikutustapaa ei tunneta yksityiskohtaisesti. Tiedetään, että se on muun muassa voimakas verisuonten endoteelikasvutekijän reseptori-2:n (VEGFR-2), epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) ja RET-tyrosiinikinaasien inhibiittori. Se estää VEGF:n stimuloiman endoteelisolun migraatiota, proliferaatiota, eloonjäämistä ja uuden verisuonen muodostumista sekä medullaarisen kilpirauhaskarsinooman solulinjojen proliferaatiota *in vitro* -malleissa. Vandetanibi estää sekä RET:n villityyppiä että suurinta osaa sen mutatoituneista, aktiivisista muodoista.

Nieltynä vandetanibi imeytyy verenkiertoon hitaasti. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 6 tunnissa. Moniannostuksessa se kertyy noin 8-kertaisesti ja vakaa tila saavutetaan noin 2 kuukaudessa.

Caprelsa-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 17.2.2012. Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilautsunto (EPAR) löytyy osoitteesta ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi löytyy välilehdeltä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhtenveto välilehdeltä Product information.

Vandetanibi sitoutuu (90 %) *in vitro* ihmisen seerumin albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Vandetanibin 300 mg:n annoksen puhdistuma oli noin 13,2 l/h ja puoliintumisaika plasmassa noin 19 päivää.

21 päivän kerääntymisjakson kuluessa 14C-vandetanibin kerta-annoksesta 44 % jäljitettiin ulosteista ja 25 % virtsasta. Annoksen erittyminen on hidasta, ja sitä voidaan odottaa tapahtuvan vielä 21 päivän jälkeenkin.

Teho

Vandetanibin teho hyväksytyssä käyttöaiheessa osoitettiin 331 potilaan tutkimuksessa. Ensisijainen päätetapahtuma oli elinaika ilman taudin etenemistä. Etenemismvapaa elinaika oli tilastollisesti merkitsevästi pidempi niillä potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan vandetanibia verrattuna lumehoitoa saaneisiin potilaisiin (riskisuhde [HR] 0,46; 95 %:n luottamusväli [CI] 0,31–0,69; $p = 0,0001$).

Caprelsa saaneet potilaat elivät keskimäärin 30,5 kuukautta ilman sairauden etenemistä ja lumelääkettä saaneet 19,3 kuukautta. Caprelsalla todettiin tilastollisesti merkitseviä etuja toissijaisten päätetapahtumien osalta hoitovasteessa, taudin hallinnassa ja biokemiallisessa vasteessa.

Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa vandetanibin yleisimmät haittavaikutukset ovat ripuli, ihottuma, pahoinvointi, korkea verenpaine ja päänsärky.

Vandetanibiin myös yleisesti liittyvä pidentynyt QTc-aika saattaa aiheuttaa vaikeita, jopa kuolemaan johtavia

rytmihäiriötä. Valmisteen puoliintumisaika on 19 vuorokautta, joten haittavaikutukset, kuten pidentynyt QTc-aika, eivät välttämättä korjaannu nopeasti.

Vakavat haitat, kuten kääntyvien kärkien takykardia, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, interstitiaalinen keuhkosairaus ja posteriorinen reversiibeli enkefalopatia -oireyhtymä (PRES) ovat melko harvinaisia.

Pohdinta

Vandetanibi on uusi lääke paikallisesti edennyttä tai metastaattista medullaarista kilpirauhaskarsinoomaa sairastaville potilaille, joiden sairautta ei voi hoitaa leikkauksella. Sen käyttöön liittyvien riskien vuoksi on tärkeää rajoittaa hoito niihin potilaisiin, jotka todella tarvitsevat hoitoa ja joilla sairaudenkulku on sekä oireinen että aggressiivinen.

Tälle lääkkeelle myönnetty myyntilupa on niin sanottu ehdollinen myyntilupa. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteen odotetaan lisää näyttöä, erityisesti hyödystä potilailla, joilla ei ole RET-mutaatiota. Euroopan lääkevirasto EMA arvioi vuosittain vandetanibia koskevat uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää ne.

Myyntiluvan ehtona on myös asianmukaisen koulutus- ja potilasinformaation jakaminen lääkkeen käytön yhteydessä. ■

Kirjallisuutta

Orphanet, ORPHA1332. www.orpha.net