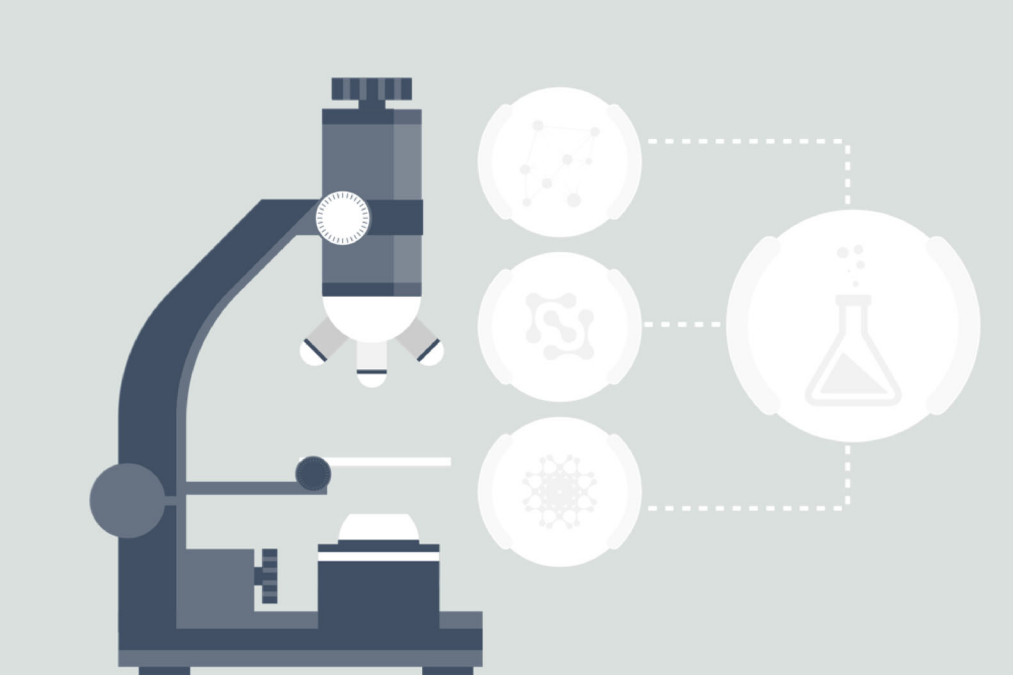
JULKAISTU NUMEROSSA 4/2011
UUTTA LÄÄKKEISTÄ

Uutta lääkkeistä: Ipilimumabi

Olli Tenhunen



Yervoy 5 mg/ml infuusiokonsentraatti liuosta varten, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Ipilimumabi on uusi biologinen lääke levinneen melanooman hoitoon potilaille, jotka ovat jo saaneet aiempaa syövän hoitoa. Ipilimumabin vaikutusmekanismi on immunologinen. Sen on osoitettu pidentävän edennyttä melanoomaa sairastavien potilaiden elinaikaa usealla kuukaudella. Valmisteella on huomattavia, erityisesti immunologisia haittavaikutuksia.

Melanooma on ollut viime vuosikymmeninä voimakkaimmin yleistyviä syöpätyyppejä Euroopassa. Suomessa todetaan vuosittain lähes tuhat uutta melanoomatapausta. Paikallisen melanooman ennuste on verrattain hyvä, mutta noin viidenneksellä potilaista tauti lähettää etäpesäkkeitä. Näiden potilaiden keskimääräinen elinaikaennuste on vain seitsemän kuukautta, ja toistaiseksi lääkehoitovaihtoehtoja on ollut vähän käytettävissä.

Levinneen melanooman ensilinjan hoitona Suomessa on pääasiassa käytetty dakarbatsiinia, johon on toisinaan yhdistetty immunomodulaattori, esimerkiksi interferoni-alfa. Virallisesti hyväksyttyä toisen linjan lääkehoitoa ei ole ollut olemassa.

Ipilimumabi on uusi biologinen lääke levinneen melanooman hoitoon. Se on tarkoitettu potilaille, jotka sairastavat joko metastasoitunutta tai leikkaushoidon ulottumattomissa olevaa melanoomaa, ja jotka ovat jo saaneet sairauteensa aiempaa hoitoa. Lääke annetaan neljänä kolmen viikon välein toistuvana laskimoinfuusiona.

Farmakologia

CTLA-4 on T-solujen aktiivisuuden negatiivinen säätelijä. Ipilimumabi on ihmisen monoklonaalinen CTLA-4-vasta-aine, joka estää CTLA-4:n interaktiota antigeenia esittelevien solujen B7-molekyylin kanssa. Tämä johtaa T-solujen aktivaatioon, proliferaatioon, infiltroitumiseen tuumorikudokseen ja edelleen tuumorisolujen kuolemaan. Ipilimumabi siis vaikuttaa syöpäsolukkoon epäsuorasti voimistamalla T-soluvälitteistä immuunivastetta.

Ipilimumabi annetaan neljänä peräkkäisenä, kolmen viikon välein toistuvana 90 minuutin kestoisena laskimoinfuusiona. Tällä antotavalla lääkkeen maksimi- ja minimipitoisuudet sekä AUC-arvot ovat suhteessa annokseen, eivätkä ikä, sukupuoli, munuaisten tai maksan toiminta vaikuta farmakokinetiikkaan. Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa.

Teho

Ipilimumabin teho hyväksytyssä käyttöaiheessa on osoitettu MDX010-20-tutkimuksessa, jossa tutkittiin ipilimumabin kanssa samanaikaisesti gp100-peptidirokotetta. Tässä tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin saamaan joko ipilimumabia, gp100-rokotetta tai molempia yhtä aikaa. Potilaat sairastivat joko paikallisesti levinnyttä tai etäpesäkkeistä melanoomaa, johon he olivat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa (interleukiini-2:a, dakarbatsiinia, temotsolomidia, fotemustiinia tai karboplatiinia). Kokonaiselossaoloajan mediaani oli ipilimumabia saaneilla potilailla 10 kuukautta ja gp100:a saaneilla 6 kuukautta. Gp100:n lisääminen ipilimumabin rinnalle ei näyttänyt tuovan lisähyötyä, sillä molempia saaneiden potilaiden elossaolo oli vastaava kuin pelkkää ipilimumabia saaneiden. Kaikissa ryhmissä ipilimumabin annos infuusiota kohden oli 3 mg/kg, ja hoidon uudelleenaloitus induktiohoidon jälkeen oli mahdollista.

Ipilimumabia on tutkittu myös toisessa faasin III tutkimuksessa levinneen melanooman ensilinjan hoitona yhdessä dakarbatsiinin kanssa. Tässä tutkimuksessa ipilimumabia saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani oli kaksi kuukautta pitempi kuin pelkkää dakarbatsiinia saaneiden. Lisäksi on tehty lukuisia faasin II tutkimuksia.

Ipilimumabi poikkeaa monista syöpälääkkeistä siten, että induktiohoitoa suositellaan jatkettavaksi neljään kertaan saakka, vaikka potilaan sairaus tänä aikana etenisikin. Tämän ajatellaan liittyvän valmisteen immunologiseen vaikutusmekanismiin, jonka vuoksi hyödyt voivat ilmetä hitaammin kuin solunsalpaajilla.

Haittavaikutukset

Valmisteen keskeisimmät haittavaikutukset liittyvät immuunijärjestelmään. Vakavia tai henkeä uhkaavia haittavaikutuksia voivat olla esimerkiksi ruoansulatuskanavan oireet (ripuli, koliitti, verenvuoto ja perforaatiot), immunologinen maksatoksisuus sekä ihon ja hermoston reaktiot. Myös muihin elinjärjestelmiin, kuten umpieritysrauhasiin, voi kohdistua immuunivälitteistä toksisuutta. Valmisteen myyntiluvan haltija on antanut yksityiskohtaiset ohjeet immunologisten haittavaikutusten hoidosta sekä hoidon keskeyttämisen ja lopettamisen aiheista. Myyntiluvan ehtona on myös asianmukaisen koulutus- ja potilasinformaation jakaminen lääkkeen käytön yhteydessä.

Pohdinta

Ipilimumabi on ensimmäinen lääke, jonka on osoitettu tuovan selvää elossaolohyötyä levinneen melanooman toisen linjan hoitona. Kokonaiselossaoloajassa havaittu lisäys on merkittävä, ja näyttää siltä, että ipilimumabia saaneiden potilaiden joukossa on myös huomattavan pitkäaikaisen hoitovasteen saaneita. Valmisteen vaikutusmekanismi on myös uudenlainen syöpälääkkeiden joukossa. Suotuisien vaikutusten vastapainona on kuitenkin huomattava immuunivälitteinen toksisuus.

Olli Tenhunen

LT
Syöpätautien erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea