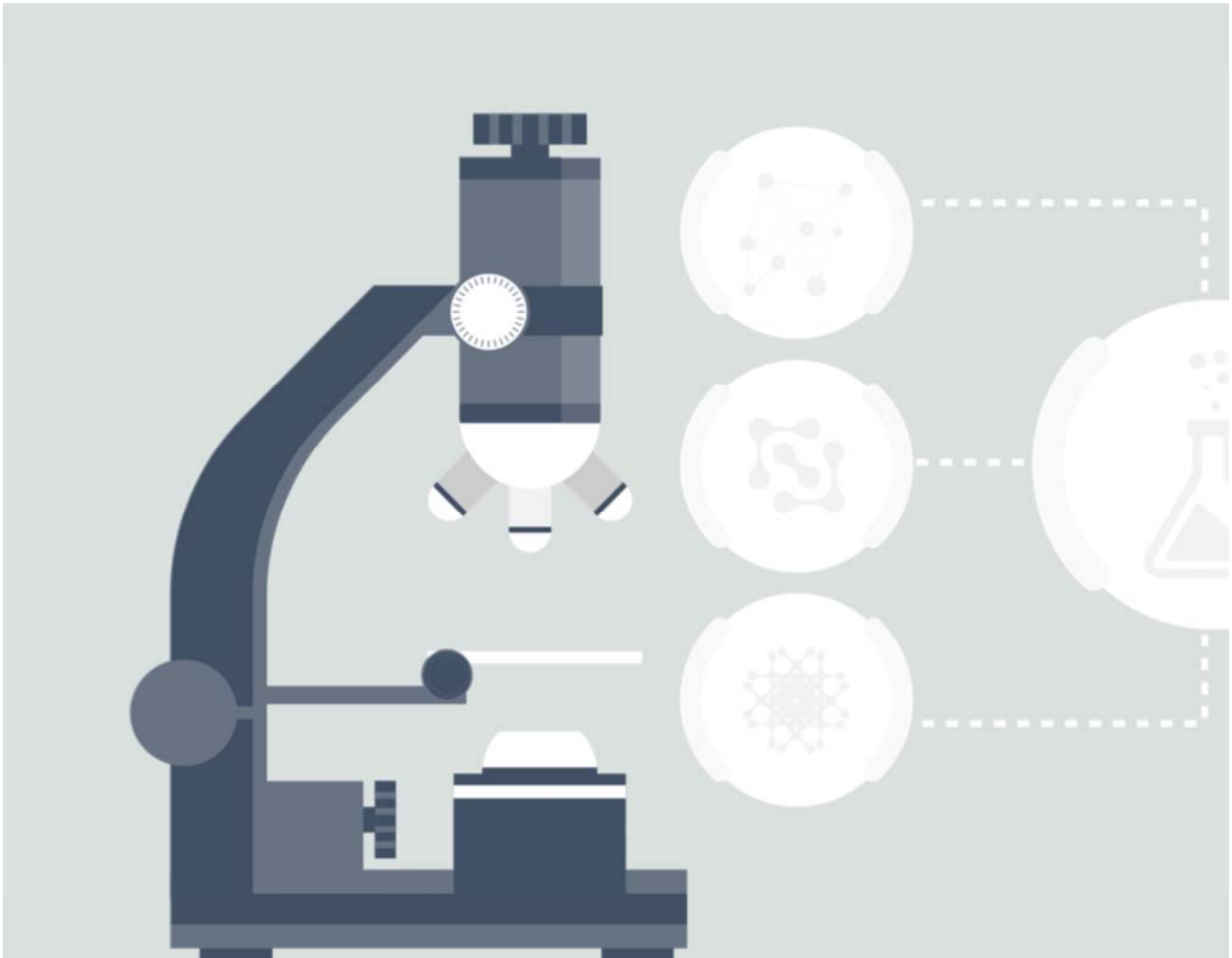


JULKAISTU NUMEROSSA 3/2015  
UUTTA LÄÄKKEISTÄ

# Nivolumabi

*Päivi Ruokoniemi, Olli Tenhunen / Kirjoitettu 29.9.2015 / Julkaistu 2.10.2015*



*Opdivo 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.*

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

Edenneen melanooman hoitovaihtoehtoja on aiemmin ollut niukasti. Lääkehoitojen valikoimassa on kuitenkin hiljattain tapahtunut useampikin muutos, kun immuunivasteen muuntajat ja niin sanotut täsmälääkkeet on otettu käyttöön.

T-solujen CTLA-4-molekyyliä 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 hyötyy noin 10–20 % potilaista. Joukossa on myös huomattavan pitkäaikaisen hoitovasteen saaneita. Tehon kääntöpuolena ovat kuitenkin hitaasti ilmenevä hoitovaste ja immunologiset haittavaikutukset. Toistaiseksi on myös ollut vaikeaa ennustaa, kuka immuunivastetta muuntavasta lääkehoidosta lopulta hyötyy.

Niin ikään viime vuosina on solunsalpaajien vaihtoehtoiksi tullut edenneen melanooman elinaikaennustetta parantavia täsmälääkkeitä. Näiden täsmälääkkeiden teho perustuu melanoomasolujen mutatoituneen BRAFV600-kinaasin estoon (vemurafenibi, dabrafenibi). Noin puolella edennyttä melanoomaa sairastavista potilaista todetaan BRAFV600-positiivinen syöpäkasvain. Heille BRAF-estäjät tarjoavat elinaikaa potentiaalisesti pidentävän hoitovaihtoehdon, johon kuitenkin liittyy hankalahko haittavaikutusprofiili.

Solunsisäisessä signaalinsiirtoketjussa BRAFin aktivaatio välittyy alaspäin MEK-kinaasien avulla. Tämä tarjoaa melanoomassa mahdollisuuden täsmälääkkeiden yhdistelmähoidoille, joissa BRAF-estäjää käytetään yhdessä MEK-estäjän kanssa. MEK-estäjistä trametinibi on saanut myyntiluvan EU:ssa. Trametinibi ei kuitenkaan toistaiseksi ole kaupan Suomessa.

Uusi, immunologiseen vaikutusmekanismiin perustuva vaihtoehto levineen melanooman hoidossa on nivolumabia sisältävä Opdivo. Se on tarkoitettu aikuisille edenneen, leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeitä lähettäneen melanooman hoitoon. Opdivon suositeltu annos on 3 mg/kg laskimoon 2 viikon välein. Hoitoa jatketaan niin kauan kuin siitä todetaan olevan kliinistä hyötyä tai kunnes ilmenee haittavaikutuksia, jotka edellyttävät hoidon keskeyttämistä.

Immuunivastetta muuntavan vaikutusmekanismin vuoksi viivästyneet hoitovasteet ovat myös mahdollisia. Potilailla voi lisäksi ilmetä immunologista toksisuutta missä tahansa hoidon vaiheessa, myös nivolumabin viimeisen annoksen jälkeen.

Opdivo-hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin on oltava perehtynyt syövän hoitoon. Hoidon vasta-aihe on vaikea yliherkkyys nivolumabille tai apuaineille.

## **Farmakologia**

Nivolumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa. Se tehostaa elimistön T-solvuvasteita sitoutumalla PD-1- eli programmed death-1 -reseptoriin ja estämällä sen vuorovaikutuksen PD-L1- ja PD-L2-ligandien kanssa. 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.

Nivolumabin farmakokinetiikka on lineaarinen annosvälillä 0,1–10 mg/kg.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella nivolumabin puhdistuman geometrinen keskiarvo on 9,5 ml/h ja terminaalinen puoliintumisaika 27 vuorokautta. Vasta-aineluonteensa vuoksi nivolumabi ei sitoudu plasman proteiineihin eikä metaboloitu elimistössä.

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa ei siten ole odotettavissa.

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

Neutraloivien vasta-aineiden muodostuminen nivolumabihoidon aikana on mahdollista. Kliinisessä tutkimusohjelmassa vasta-aineiden ilmaantumista arvioitiin 524 potilaalla, joista kahdella (4,0 %) todettiin neutraloivia vasta-aineita. Näillä vasta-aineilla ei kuitenkaan ollut vaikutuksia nivolumabin farmakokinetiikkaan.

Immuunivastetta muuntavan vaikutuksen vuoksi systeemiset kortikosteroidit ja muut immunosuppressiiviset lääkeaineet voisivat heikentää nivolumabin farmakodynaamista vaikutusta ja tehoa. Alustavien tutkimustulosten mukaan systeemisten, immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttö nivolumabihoidon aikana ei kuitenkaan estä nivolumabin vaikutusta.

## **Teho**

Nivolumabin teho edenneen melanooman ensilinjan ja myöhäisemmän linjan hoidossa on osoitettu kahdessa tutkimuksessa. Aktiivikontrolloidussa CA209066-tutkimuksessa nivolumabia annettiin aiemmin hoitamattomille potilaille, joilla oli BRAF-villityypin melanooma. Aktiivikontrolloidussa CA209037-tutkimuksessa melanoomapotilaat olivat aiemmin saaneet ipilimumabia. Jälkimmäisen tutkimuksen potilaista 22 %:lla oli todettu kasvaimen BRAF-mutaatio, ja heitä oli edeltävästi hoidettu myös BRAF-estäjällä. Kontrollihoitona oli joko dakarbatsiini (CA209066) tai tutkijan valitsema solunsalpaajahoito (CA209037).

Tulokset osoittavat, että nivolumabi lisää elinaikaa edenneen melanooman ensilinjan hoitona dakarbatsiinihoitoon verrattuna. Tulos perustuu tutkimuksen CA209066 ennalta suunnittelemaan välianalyysiin, jossa huomioitiin analyysijankohtaan mennessä

ilmaantuneet 110 kuolemantapausta ennakoitujen 218 tapauksen sijasta. Vuoden kohdalla nivolumabia saaneista potilaista oli elossa 73 %, kun vastaava osuus dakarbatsiinia saaneista potilaista oli 42 %. Nivolumabiryhmän kokonaiselinajan mediaani oli arviointihetkellä vielä saavuttamatta, joten nivolumabin odotettavissa olevaa absoluuttista elinaikahyötyä dakarbatsiiniin verrattuna ei toistaiseksi tiedetä. Euroopan lääkeviraston lääkevalmistekomitea katsoi kuitenkin, että välianalyysin suunnittelemattomasta luonteesta huolimatta sen tulokset olivat linjassa valmisteen tehoa puoltavan kokonaisnäytön kanssa ja siten luotettavat.

Ipilimumabia aikaisemmin saaneilla potilailla näyttö nivolumabin kokonaiselinaikaa pidentävästä vaikutuksesta solunsalpaajahoitoon verrattuna odottaa myös lopullisia tuloksia: arvioitaessa tutkimuksen CA209037 ensisijaista päävastemuuttujaa, kokonaisvasteosuutta, kokonaiselinaikatiedot eivät olleet vielä kattavasti käytettävissä. Analyysissä ei myöskään huomioitu hoitohaarasta toiseen siirtymisen mahdollisia analyysiä sekoittavia vaikutuksia. Nivolumabin ja solunsalpaajahoidon välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa kokonaiselinajassa, kun solunsalpaajahoitoryhmään satunnaistetuista potilaista 32 % sai tutkimuksen myöhemmässä vaiheessa nivolumabia. Toisaalta nivolumabia saaneilla potilailla kokonaisvasteosuus oli 21 % suurempi kuin solunsalpaajilla hoidetuilla. Täydellisen hoitovasteen sai 3 %, kun solunsalpaajilla hoidetuista vastaava osuus oli 0 %.

BRAF- tai PD-L1 statuksella ei ollut vaikutusta nivolumabin tehoon, mutta tutkimusnäyttö tästä on vielä hyvin rajallista. Siksi Opdivon 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.

Kliinisten tutkimusten poissulkukriteerien vuoksi tarjolla ei ole tutkimusnäyttöä nivolumabin tehosta ja turvallisuudesta niille potilaille, joilla on aktiivinen aivometastaasi, autoimmunisairaus, systeeminen immunosuppressiivinen hoito tai aikaisempia, ipilimumabihoidon aiheuttamia hankalia haittavaikutuksia.

### **Haittavaikutukset**

Kokonaisuutena Opidivo-valmisteen haittavaikutusprofiili vaikuttaa suotuisalta. Kliinisissä tutkimuksissa useimmiten ilmoitettuja haittoja olivat uupumus, ihottuma, kutina, ripuli ja pahoinvointi. Vaikutusmekanismin takia hankalasti ennakoitavat immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset ovat kuitenkin mahdollisia nivolumabihoidon aikana ja sen jo päätyttyä. Siksi potilaita pitää seurata 5 viiden kuukauden ajan viimeisen hoitoannoksen jälkeen.

Nivolumabia saaneilla potilailla mahdollisia immuunivälitteisiä haittavaikutuksia ovat muun muassa endokrinopatiat, ripuli tai koliitti, hepatiitti, pneumoniitti, nefriitti, infuusioannosteluun liittyvät reaktiot ja ihottuma. Haittavaikutuksen vakavuudesta riippuen tulee harkita nivolumabihoidon keskeyttämistä sekä kortikosteroidihoitoa ja muuta immunosuppressiivista tukihoitoa. Opdivon valmisteyhteenveto sisältää ohjeet kortikosteroidihoidon toteuttamiselle eri tilanteissa. Nivolumabin käyttöä ei kuitenkaan saa aloittaa uudelleen ennen kuin immunosuppressiivinen hoito on lopetettu asianmukaisesti. Nivolumabihoito on lopetettava pysyvästi, jos yksikin vakava immunivälitteinen haittavaikutus uusiutuu tai on hengenvaarallinen.

Ensilinjan hoidossa ilmaantui vähemmän vakavia haittavaikutuksia nivolumabiryhmässä kuin dakarbatsiiniryhmässä. Melanooman eteneminen oli ainoa vakava haittavaikutus, joka ilmeni useammalla kuin kahdella potilaalla sadasta nivolumabilla hoidetusta (5 %). Myöhemmän linjan nivolumabihoidossa ilmeni pahanlaatuisen kasvaimen progredioimista (14 %), keuhkokuumetta (3 %) ja selkäkipua (2 %). Nivolumabihoitoon vaikutti myös liittyvän lisääntynyt sydämen rytmihäiriön riski. Koska nivolumabi ei aiheuta QT-ajan pitenemistä, tämän havainnon kliininen merkitys jää selvitetäväksi myyntiluvan jälkeisessä seurannassa.

Valmisteen käytön turvallisuus pitkäaikaisessa käytössä on vielä vahvistettava myyntiluvan jälkeisessä seurannassa.

## **Pohdinta**

Alustavien tutkimustulosten perusteella PD-1-estäjä nivolumabi tarjoaa uuden hoitovaihtoehdon edenneen BRAF-villityypin melanooman ensilinjaan. Lisäksi se näyttää tehoavan potilaisiin, joiden tauti on edennyt aikaisemmasta ipilimumabihoidosta huolimatta. Näyttö nivolumabin tehosta ja turvallisuudesta aiemmin hoitamattoman BRAF-positiivisen melanooman hoidossa kuitenkin puuttuu. Tutkimusnäyttöä nivolumabin paremmuudesta ipilimumabiin verrattuna ei myöskään ole toistaiseksi tarjolla, ja kokonaiselinaikaa pidentävä vaikutus solunsalpaajahoitoon verrattuna edellyttää vielä täydentäviä tutkimustuloksia.

Immuunivasteen muuntajien käytöstä edenneen melanooman hoidossa ei toistaiseksi ole maassamme paljoa kokemusta. Nivolumabi on järjestyksessä ensimmäinen tänä vuonna myyntiluvan saaneista, immuunivastetta muuntavista PD-1-vasta-aineista. Vaikka myyntiluvan saaneiden PD-1-vasta-aineiden kliiniset kehitysohjelmat olivat erilaiset, niiden hyväksytyt käyttöaiheet ovat identtiset.

Kun kliinistä käyttökokemusta saadaan lisää, nivolumabin asema edenneen melanooman hoidossa todennäköisesti selkiintyy. Viiveellä ilmaantuva hoitovaikutus myös haastaa klinikon tarkoituksenmukaisimman kohderyhmän valinnassa. 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](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](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](http://sic.fimea.fi/3_2015/melanoomapotilaiden_maara_lisaantyy))

## **HYVÄ TIETÄÄ**

- Opdivo-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 19.6.2015.
- Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta [www.ema.europa.eu](http://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](http://www.fimea.fi): Lääketieto > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan.

## **KIRJALLISUUTTA**

Airola K. Vemurafenibi Sic!-verkkolehti 2012; 2(3). Julkaistu 28.9.2012.

Kalliokoski A. Dabrafenibi. Sic!-verkkolehti 2013; 3(4). Julkaistu 4.2.2014. (<http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2015070610566>)

Tenhunen O. Ipilimumabi. Sic! 2011; 1(4): 44–5.

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