

Olli Tenhunen

LT, syöpätautien erikoislääkäri  
Ylilääkäri, Fimea

# PD-1-vasta- aineiden käyttöaiheet laajenevat

PD-1- ja PD-L1-vasta-aineet ovat uusi immunologisten syöpälääkkeiden ryhmä. Niiden odotetaan muuttavan merkittävästi useiden levinneiden syöpäsairauksien hoitokäytäntöjä.

**P**D-1- ja PD-L1-vasta-aineiden vaikutus perustuu syöpäsoluihin kohdistuvan T-soluvälitteisen immuunivasteen voimistamiseen. Tällä hetkellä myyntiluvallisia PD-1-vasta-aineita on markkinoilla kaksi, nivolumabi ja pembrolitsumabi. Kolme PD-L1-vasta-ainetta, atezolizumabi, avelumabi ja durvalumabi, ovat edenneet vaiheen III lääketutkimuksiin.

Molempien PD-1-vasta-aineiden ensimmäinen hyväksytty käyttöaihe oli edenneen melanooman hoito. Nivolumabi on jo aiemmin hyväksytty myös paikallisesti edenneen tai metastasoituneen keuhkon levyepiteelisyövän toisen linjan hoitoon. Euroopan lääkeviraston lääkevalmistekomitea (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) puolsi helmikuussa 2016 nivolumabin käyttöaiheen laajennusta koskemaan edenneen munuaissyövän ja kaikkien

paikallisesti edenneiden tai metastasoituneiden keuhkosyöpien alatyypin toisen linjan hoitoa. Huhtikuussa CHMP puolsi ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmäkäyttöä melanooman hoitoon.

## PD-1-vasta-aineiden farmakologia

Nivolumabi ja pembrolitsumabi ovat monoklonaalisia vasta-aineita. Ne sitoutuvat PD-1-reseptoriin (*programmed death 1*) ja estävät 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 antigeenejä esittelevissä soluissa ja mahdollisesti myös kasvaimissa tai kasvaimen välittömässä läheisyydessä. Lääkkeiden vaikutus perustuu näin ollen syöpäsoluihin kohdistuvan T-soluvälitteisen immuunivasteen voimistumiseen.

Sekä nivolumabi että pembrolitsumabi noudattavat vasta-aineille tyypillistä farmakokinetiikkaa: terminaalinen puoliintumisaika on pitkä, eivätkä ne sitoudu plasman proteiineihin tai metaboloitu elimistössä. Immuunivastetta muuntavan vaikutuksen vuoksi systeemiset kortikosteroidit ja muut immunosuppressiiviset lääkeaineet voisivat teoriassa heikentää PD-1-vasta-aineiden tehoa, mutta alustavien tutkimustulosten perusteella näin ei käy nivolumabihoidon aikana.

PD-1-vasta-aineiden farmakokinetiikka on tutkittu myös potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta tai lievä maksan vajaatoiminta. Näillä potilailla annosmuutokset eivät ole tarpeen. Neutraloivia vasta-aineita on muodostunut tutkimuksessa harvoille potilaille, eivätkä ne ole vaikuttaneet farmakokinetiikkaan.

#### Nivolumabin teho keuhko- ja munuaissyövässä

Nivolumabin ja pembrolitsumabin tehoa melanooman hoidossa on käsitelty kahdessa aiemmin SIC!-verkko-lehdessä julkaistussa artikkelissa (Ruokoniemi & Tenhunen). PD-1-vasta-ainetta saaneiden yhden vuoden elossaoloajan ennuste on yli 70 %, mikä on huomattava kohennus verrattuna dakarbatsiinihoidolla saavutettavaan 25 %:iin.

Nivolumabia tutkittiin edenneessä keuhkon levyepiteelisyövässä vaiheen III tutkimuksessa (CA2090017), jossa potilaat satunnaistettiin saamaan joko nivolumabia annoksella 3 mg/kg tai dosetakselia 75 mg/m<sup>2</sup>, kun sairaus oli edennyt yhden aiemman platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana tai sen jälkeen. Potilaiden ECOG-suorituskykyluokka oli 0–1, ja heidät otettiin tutkimukseen mukaan PD-L1:n ilmentymisestä riippumatta. Tutkimuksen ensisijainen tehon päätemuuttuja oli kokonaiselossaloaika, jonka mediaani oli nivolumabia saaneilla 9,2 kuukautta ja dosetakselia saaneilla 6,0 kuukautta. Vasteen saaneiden osuus oli suurempi (20 % vs. 9 %) ja etenemisvapaa elossaoloaika pidempi (3,5 kk vs. 2,8 kk) nivolumabiryhmässä.

Käyttöaiheen laajennus platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana tai sen jälkeen edenneeseen ei-levyepiteeliperäiseen keuhkosyöpään perustuu 582 potilaan tutkimukseen, jossa potilaat satunnaistettiin kuten yllä saamaan joko nivolumabia tai dose-takselia. Tutkimuksen ennalta määritellyssä välianalyysissä kokonaiselossaoloajan mediaani oli 12,2 kuukautta nivolumabiryhmässä ja 9,4 kuukautta dosetakseliryhmässä. Nivolumabia saaneilla PD-L1:n ilmentyminen kasvaimessa näytti ennustavan pidempää elossaoloaikaa.

*PD-1-vasta-aineet asettavat lääkkeen määräjät ja viranomaiset uudenlaisten haasteiden eteen.*

Munuaissyövässä nivolumabin tehoa ja turvallisuutta koskeva näyttö perustuu 821 potilaan vaiheen III tutkimukseen, jossa vertailuhoitona oli everolimuusi. Potilaat sairastivat edennyttä kirkassoluista munuaiskarsinoomaa ja olivat saaneet sairauteensa aiemmin yhtä tai kahta antiangiogeenistä hoitoa. Potilaiden Karnfosky-suorituskykyluokka oli vähintään 70, ja tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli aivometastaseja. Tutkimuksen ensisijainen päätemuuttuja oli kokonaiselossaoloaika, jonka mediaani oli nivolumabiryhmässä 25,0 kuukautta ja everolimuisiryhmässä 19,6 kuukautta. Etenemisvapaa elossaoloajan mediaanit eivät eronneet ryhmien välillä, mikä sopii immunoterapioiden mahdollisesti viiveellä ilmenevään vaikutukseen. PD-L1-ilmentymistaso ei tässä potilasaineistossa näyttänyt korreloivan hoitovasteeseen.

#### PD-1-vasta-aineiden turvallisuus

PD-1-vasta-aineiden haittavaikutukset näyttävät olevan samantyyppisiä käyttöaiheesta riippumatta. Kokonaisuutena tarkastellen niiden haittavai-

kutusprofiili on syövän lääkehoitojen joukossa suotuisa.

Kliinisisä tutkimuksissa tavallisia haittoja olivat uupumus, väsymys, ihottuma, ripuli, kutina, pahoinvointi ja ruokahalun väheneminen. Immuunijärjestelmään liittyvien vakavien haittavaikutusten (pneumoniitti, koliitti, hypo- tai hypertyreosi, tyreoidiitit, vaikeat ihoreaktiot ja infuusioreaktiot) ennustaminen on hankalaa. Valmistaiden käyttö edellyttää perehtymistä näihin haittavaikutuksiin liittyvään riskinhallintaan, ja valmisteyhteenvedot sisältävät kattavat ohjeet immuunijärjestelmään liittyvien haittavaikutusten hoidosta. Myös potilaiden tulee olla tietoisia näiden immunologisten haittavaikutusten mahdollisuudesta, jotta ne voidaan todeta varhain.

### Kenelle PD-1-vasta-ainehoitoa?

PD-1- ja PD-L1-vasta-aineet ovat uusi lääkeryhmä, joka tulee merkittävästi muuttamaan levinneen syövän lääkehoitoa. Lääkeryhmän merkitystä korostaa se, että vaiheen III tutkimuksia on meneillään arviolta 50. Kohdesairauksia ovat muun muassa virtsarakkosyöpä, ruoansulatuskanavan syövät, pienisolulinen keuhkosyöpä, munasarjasyöpä ja kolmoisnegatiivinen rintasyöpä sekä Hodgkinin lymfooma ja myelooma. Lukuisia tutkimuksia on menossa myös PD-1-vasta-aineiden yhdistämisestä muihin syövän lääkehoitoihin.

PD-1-vasta-aineet asettavat kuitenkin lääkkeen määrääjät ja viranomaiset uudenlaisten haasteiden eteen. Kliinisen tehon mittarit saattavat poiketa perinteisistä syöpälääkkeistä, ja hyödyllinen vaikutus voi ilmetä viiveellä. Tutkimuksissa lääkehoitoa on yleensä jatkettu niin kauan kuin potilaan on arvioitu hyötyvän hoidosta tai kunnes sairaus on edennyt. Tietoa hoidon mahdollisesta tauottamisesta tai hoidon keston vaikutuksesta hoitovasteeseen ei vielä ole. Lääkkeet edellyttävät myös uudentyyppisten haittavaikutusten tunnistamista ja hoitoa; näiden osalta kliinistä kokemusta kertyy vasta vähitellen.

Ehkä keskeisin avoin kysymys liittyy PD-1-vasta-ainehoidon kohdentamiseen. Kliininen teho monien eri syöpätyyppien osalta vaikuttaa kiistattomalta, mutta kaikki potilaat eivät hyödy hoidosta ja lääkkeet ovat kalliita. Yksiselitteistä vastetta ennustavaa tekijää ei toistaiseksi ole tunnistettu, ja PD-L1-positiivisuuden merkitys näyttää olevan kovin vaihteleva eri käyttöaiheissa ja eri kynnsarvoilla. Meneillään olevat laajat tieteelliset hankkeet voivat kuitenkin lähitulevaisuudessa tuoda tähän lisätietoa. ●

### KIRJALLISUUTTA

- Hernberg M, ym. Edenneen melanooman uusiutuva lääkehoito. *Duodecim* 2015; 131: 2353–60.
- Hernberg M, ym. Uusien immunologisten melanomalääkkeiden haittavaikutukset ja niiden hallinta. *Duodecim*. 2016; 132: 45–52.
- Härkönen U, ym. PD-1- ja PD-L1-vasta-aineet. Uudet mahdolliset käyttöaiheet ja käyttöönnoton kustannukset lähivuosina. *Fimea kehittää, arvioi ja informoi 4/2016*. Kuopio: Fimea 2016.
- Motzer RJ, ym. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373; 1803–13.
- Ruokoniemi P, Tenhunen O. Nivolumabi. *Sic!-verkkolehti* 2015; 5(3). Julkaistu 2.10.2015. sic.fimea.fi
- Ruokoniemi P, Tenhunen O. Pembrolitsumabi. *Sic!-verkkolehti* 2015; 5(3). Julkaistu 2.10.2015. sic.fimea.fi
- Salmi M. Syövän immunoterapien uusi tuleminen. *Sic!* 2015; 5(3): 11–3.
- Utriainen M, Rämetsä M. Immu-no-onkologia – hopealuoteja vai joukkotuhoaseita? *Duodecim* 2016; 132(8): 721–8.

