

Pertutsumabi

Perjeta 420 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten, Roche Registration Limited

Pertutsumabi on uusi monoklonaalinen vasta-aine HER2-positiivisen, levinneen rintasyövän hoitoon. Sitä annetaan yhdessä trastutsumabin ja dosetakselin kanssa. Pertutsumabi aiheuttaa yhdessä trastutsumabin kanssa HER2-signaalointireitin kaksoiseston, ja sen on osoitettu pidentävän potilaiden elinaikaa ilman taudin etenemistä noin puolella vuodella.

Rintasyöpä on naisten yleisin syöpäsairaus, ja arviolta joka kahdeksas nainen sairastuu siihen jossain vaiheessa elämänsä. Paikallisen rintasyövän ennuste on verrattain hyvä, mutta etäpesäkkeistä tautia sairastavien potilaiden elinaika on edelleen rajallinen, keskimäärin 2 vuotta.

Rintasyöpä jakautuu useisiin biologisiin alatyyppeihin histologiensa ja hormonireseptoristatuksensa perusteella. Noin 15–20 % rintasyövästä yli-ilmentää HER2-kasvutekijäreseptoria, ja nämä syövät ovat biologisesti aggressiivisia. HER2-positiivisen rintasyövän hoitoon on aiemmin hyväksytty kaksi kohdennettua valmistetta, trastutsumabi ja lapatinibi. Trastutsumabi on merkittävästi parantanut näiden syöpien ennustetta.

Pertutsumabi on uusi monoklonaalinen vasta-aine HER2-positiivisen rintasyövän hoitoon. Valmiste on tarkoitettu annettavaksi yhdessä trastutsumabin ja dosetakselin kanssa etäpesäkkeistä tai paikallisesti uusiutunutta, leikkaushoitoon soveltumatonta rintasyöpää sairastaville potilaille, jotka eivät ole saaneet aiempaa HER2:een kohdennettua hoitoa tai solunsalpaajahoitoa levinneeseen sairauteensa.

Pertutsumabia annetaan suonensisäisenä infuusiona yhdessä trastutsumabin ja dosetakselin kanssa. Ensimmäinen infuusio on 840 mg:n latausannos, joka annetaan 60 minuutin kestoisena, ja seuraavat annokset ovat 3 viikon välein toistuvia 420 mg:n ylläpitoannoksia. Trastutsumabia annetaan tavanomaisina annoksina, ja dosetakselin suositeltu aloitusannos yhdessä pertutsumabin kanssa on 75 mg/m², josta se voidaan harkinnanvaraisesti nostaa annokseen 100 mg/m².

Farmakologia

Pertutsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka on trastutsumabin tavoin kohdennettu HER2-reseptoriin mutta sitoutuu eri epitoppiin. Sitoutumisen seurauksena HER2:n dimerisaatio muiden HER-perheen jäsenten kanssa estyy, mikä edelleen katkaisee syövän kasvua aktivoivan signalointireitin. Yhdessä trastutsumabin kanssa seurauksena on siis eräänlainen HER2-reitin kaksoisesto syöpäsoluissa.

Pertutsumabin farmakokinetiikka on lineaarinen suositelluilla annoksilla, ja puoliintumisaika on monien muiden monoklonaalisten vasta-aineiden tavoin pitkä, noin 18 vuorokautta. Farmakokinetiikasta erityisryhmissä on tässä vaiheessa niukasti tietoa. Potilaan ikä ei näyttäisi vaikuttavan merkittävästi lääkkeen tehoon tai turvallisuuteen.

Teho

Pertutsumabi on hyväksytty käytettäväksi etäpesäkkeisen tai paikallisesti uusiutuneen, leikkaushoitoon soveltumattoman HER2-positiivisen rintasyövän hoitoon yhdessä trastutsumabin ja dosetakselin kanssa, kun potilas ei ole aiemmin saanut solunsalpaaja- tai HER2-tekijään kohdennettua hoitoa etäpesäkkeiseen sairauteensa. Lääkkeen teho hyväksytyssä käyttöaiheessa on osoitettu niin sanotussa CLEOPATRA-tutkimuksessa, jossa potilaat satunnaistettiin saamaan joko pertutsumabia tai lumelääkettä yhdessä trastutsumabin ja dosetakselin kanssa. Kasvaimen HER2-positiivisuus varmennettiin immunohistokemialla tai FISH-tutkimuksella. Tutkimukseen osallistui kaikkiaan 808 potilasta, joiden mediaani-ikä oli 54 vuotta. Valtaosalla potilaista oli etäpesäkkeitä sisäelimissä. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli etäpesäkkeitä aivoissa.

CLEOPATRA-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli elinaika ilman taudin etenemistä (PFS). PFS:n mediaani oli pertutsumabia saaneessa ryhmässä 18,5 kuukautta ja lumelääkeryhmässä 12,4 kuukautta, ja riskisuhte oli 0,62. Potilaiden kokonaiselinaikaa koskevat tulokset eivät olleet vielä myyntilupaa myönnettäessä valmistuneet. PFS:n osalta eri alaryhmien välillä ei erottunut selviä eroja, joskin osa alaryhmistä oli liian pieniä luotettavien tilastollisten johtopäätösten tekemiseen. Vain pieni osa potilaista oli saanut trastutsumabihoitoa syövän liittämissä hoitovaiheissa.

Haittavaikutukset

Sydämen toimintaan liittyvät haittavaikutukset ovat tunnettuja HER2:een kohdennettujen hoitojen yhteydessä. Sydämen vajaatoiminta tai vasemman kammion ejektiofraktion lasku eivät olleet yleisempiä pertutsumabia kuin lumelääkettä saaneilla, joten tämänhetkinen tieto viittaa siihen, ettei lääke merkittävästi lisää trastutsumabin sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia. Tutkimuksissa ei kuitenkaan ole ollut mukana sydämen vajaatoimintaa ennestään sairastavia potilaita.

Kuumeinen neutropenia, ihottumat ja ripuli olivat yleisempiä pertutsumabia saaneilla potilailla. Näiden haittavaikutusten lisääntymisen mekanismia ei täysin tunneta. Valmisteen käyttöön liittyy myös infuusioreaktioita.

Pohdinta

Pertutsumabin lisääminen etäpesäkkeisen HER2-positiivisen rintasyövän ensilinjan hoitoon pidentää merkittävästi potilaiden elinaikaa ilman taudin etenemistä. Tämän potilasryhmän keskimääräiseen ennusteeseen nähden havaittu 6 kuukauden lisäys on merkittävä. CLEOPATRA-tutkimuksen tehoa koskevien tulosten tulkintaa vaikeuttaa kuitenkin jossain määrin se seikka, että vain pieni osa tutkimuksen potilaista oli saanut aiempaa trastutsumabihoitoa syövän liittämissä hoitovaiheissa.

Pertutsumabi ei juurikaan näytä lisäävän trastutsumabi-dosetakseliyhdistelmän haittavaikutuksia muuten kuin kuumeisen neutropenian ja ripulin osalta, ja haitat ovat hallittavissa olevia. Valmisteen käyttöaihe on toistaiseksi rajattu yllä mainittuihin tilanteisiin, ja tuloksia muissa HER2-positiivisen syövän käyttöaiheissa odotetaan.

Olli Tenhunen
LT
Yliääkäri, Fimea

Artikkeli on julkaistu Sic!-verkkolehdessä 1.10.2013.

[Takaisin](#)

KIRJALLISUUTTA

Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus. Suomen Rintasyöpäryhmä ry 2013.

Baselga J, ym. CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2012; 12; 366(2): 109–19.

HYVÄ TIETÄÄ

Perjeta-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 4.3.2013. Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi löytyy välilehdeltä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdeltä Product information.