

Vismodegibi

Erivedge 150 mg kovat kapselit, Roche Registration Limited

Vismodegibia sisältävä Erivedge on tarkoitettu oireista etäpesäkkeistä tyvisolusyöpää tai paikallisesti levinnyttä tyvisolusyöpää sairastaville potilaille, joita ei muuten voida hoitaa. Vismodegibi on teratogeeni.

Tyvisolusyöpä (basaliooma) syntyy orvaskeden tyvisolujen liiallisen jakautumisen seurauksena. Syöpärekisterin mukaan uusia tyvisolusyöpiä tilastoitiin vuonna 2012 yhteensä 8 886, mutta niitä diagnosoidaan huomattavasti enemmän. Tyvisolusyövät tulevat todennäköisesti yleistymään, mikä johtuu väestön ikääntymisestä ja ihmisten muuttuneesta aurinkokäyttäytymisestä.

Hoitamattomana tyvisolusyöpä kasvaa hiljalleen kuukausien ja vuosien aikana. Se ei yleensä lähetä etäpesäkkeitä. Harvinaisia ovat myös paikallisesti edenneet tyvisolusyöpäkasvaimet, jotka kuitenkin erityisesti pään, kasvojen ja kaulan alueella kasvaessaan voivat olla hankalasti hoidettavia ja aiheuttaa vakavia seurauksia. Harvinaista perinnöllistä Gorlinin syndroomaa (nevoid basal cell carcinoma syndrome, NBCCS) potevilla esiintyy lukuisia tyvisolusyöpiä.

Tyvisolusyövän hoito on usein kirurginen. Jos kirurgista hoitoa vaativaa tyvisolusyöpää ei voida leikata, voidaan harkita sädehoitoa. Pinnallisia tyvisolusyöpiä voidaan hoitaa jäädytyshoidolla (nestetyppi), fotodynaamisella hoidolla tai imikimodi-voiteella.

Käyttöaihe ja annostus

Erivedge on tarkoitettu aikuisille potilaille, joilla on oireinen etäpesäkkeinen tyvisolusyöpä tai paikallisesti levinnyt tyvisolusyöpä, jota ei voida hoitaa leikkauksella eikä sädehoidolla. Lääkettä saavat määrätä vain hyväksytyyn käyttöaiheeseen hoitoon perehtyneet erikoislääkärit tai heidän valvonnassaan toimivat lääkärit.

Vismodegibi on teratogeeni, eikä sitä saa käyttää raskauden tai imetyksen aikana. Naispotilaan, joka voi tulla raskaaksi, on noudatettava Erivedgen raskaudenehkäisyohjelmaa. Vismodegibia esiintyy sitä käyttävän siemennesteessä, minkä vuoksi Erivedgeä saavan miehen on käytettävä kondomia ohjeiden mukaan ollessaan yhdynnässä naiskumppanin kanssa.

Suosittelu annostus on yksi 150 mg:n kapseli kokonaisuena kerran vuorokaudessa suun kautta veden kera. Tutkimuksissa hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen tai kestäättömien haittavaikutusten ilmaantumiseen asti. Hoidon hyötyä on arvioitava säännöllisesti.

Farmakologia

Tyvisolusyövässä niin kutsuttu Hedgehog-signaalireitti on aktivoitunut, ja vismodegibi estää tätä reittiä sitoutumalla niin kutsuttuun SMO-transmembraaniproteiiniin. Hedgehog-signaalireitti on tärkeä sikiön kehityksessä, ja vismodegibi on teratogeeninen.

Erivedgen kerta-annoksen absoluuttinen hyötyosuus on 32 %. Ruoka ei vaikuta vismodegibin farmakokinetiikkaan. Ruuansulatuskanavan yläosan pH-arvoa muuttavat lääkkeet, kuten protonipumpun estäjät, voivat muuttaa vismodegibin liukoisuutta ja pienentää sen hyötyosuutta, mutta ilmiön vaikutuksesta vismodegibin tehoon ei ole tietoa.

Vismodegibi eliminoituu hitaasti sekä metaboloitumalla että lähtöaineen erittymisen kautta. Suun kautta otetun kerta-annoksen jälkeen vismodegibin terminaalinen puoliintumisaika on noin 12 vuorokautta.

In vitro -tutkimusten perusteella vismodegibi on P-glykoproteiinin sekä CYP2C9:n ja CYP3A4:n substraatti. Näiden CYP-entsyymien inhibiittorit tai induktorit voivat vaikuttaa vismodegibin tehoon. Vismodegibi on BCRP- ja OATP1B1-kuljetusproteiinien estäjä in vitro, ja se voi suurentaa esimerkiksi tiettyjen statiinien pitoisuuksia elimistössä.

Teho

Vismodegibin tehoa käyttöaiheessaan tarkasteltiin tutkimuksessa ERIVANCE BCC (SHH4476g). Se oli satunnaistettu, kontrolloimaton monikeskustutkimus, johon osallistui 33 etäpesäkkeistä tyvisolusyöpää ja 63 paikallisesti levinnyttä tyvisolusyöpää sairastavaa potilasta. Heidän mediaani-ikänsä oli 62 vuotta, miehiä oli 61 % ja lähes kaikki olivat saaneet aikaisempia tyvisolusyövän hoitoja. Potilaat saivat Erivedgeä 150 mg vuorokaudessa.

Ensisijainen päätetapahtuma oli riippumattomaan arviointiin perustuva objektiivinen hoitovaste. Sellaiseksi katsottiin täydellinen tai osittainen vaste kahdessa peräkkäisessä arvioinnissa, joiden välissä oli vähintään 4 viikkoa. Etäpesäkkeisen tyvisolusyövän kohortissa tuumorivaste arviointiin RECIST-kriteerien mukaan ja paikallisesti levinneen tyvisolusyövän kohortissa ulkoisen kasvaimen ja haavaumien visuaalisen arvion, kasvaimen kuvantamisen (mikäli tarpeen) ja kasvaimen biopsian mukaan.

Kun potilaita oli seurattu 21 kuukauden ajan siitä, kun viimeinen potilas oli otettu tutkimukseen, oli vasteen saanut etäpesäkkeisen tyvisolusyövän kohortissa 11 potilasta (kaikilla osittainen vaste) 33:sta ja paikallisesti levinneen tyvisolusyövän kohortissa 30 potilasta (14:llä täydellinen ja 16:lla osittainen vaste) 63:sta. Mediaaniaika hoidon alusta kasvaimen maksimaaliseen pienenemiseen oli noin 5,5 kuukautta. Vaste kesti etäpesäkkeistä tautia sairastavilla keskimäärin 7,6 kuukautta ja paikallisesti levinnyttä tautia sairastavilla 9,5 kuukautta.

Haittavaikutukset

Tutkimuksissa yleisimmät haittavaikutukset olivat lihaskouristukset, hiustenlähtö, makuhäiriö, laihtuminen, väsymys ja pahoinvointi. Levinneeseen tyvisolusyöpään liittyy suurentunut ihon okasolusyövän riski, ja sitä todettiin myös Erivedge-hoitoa saaneilla.

Pohdinta

Erivedge tuo mahdollisuuden hoitaa sellaisia edenneitä tyvisolusyöpää sairastavia potilaita, jotka ovat muun hoidon ulottumattomissa. Tällaisia potilaita lienee Suomessa vain muutamia vuodessa.

Erivedge-valmisteelle myönnettiin ehdollinen myyntilupa. Se tarkoittaa, että lääkettä tarvitsevat sellaiset potilaat, joille ei ole olemassa muita lääkkeitä. Toisaalta lääkkeestä on vielä hyvin vähän tutkimustietoa, minkä vuoksi Euroopan lääkevirasto EMA (European Medicines Agency) arvioi kertyneet tiedot vähintään kerran vuodessa.

Vismodegibiä tutkitaan Gorlinin oireyhtymää sairastavien hoidossa, mutta se ei ole virallinen käyttöaihe. Tehoava lääketerapia tähän oireyhtymään olisi erittäin tervetullut.

Annikka Kalliokoski
LKT, kliinisen farmakologian ja lääketerapian erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

Artikkeli on kirjoitettu 24.1.2015 ja julkaistu Sic!-verkkolehdessä 13.2.2015.

[Takaisin](#)

HYVÄ TIETÄÄ

Erivedge-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 12.7.2013.

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

Valmisteyhteenvetoon on linkki myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta www.fimea.fi: Lääketieto > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan.

KIRJALLISUUTTA

Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. Nat Rev Cancer 2008; 8(10): 743–54.

Pitkänen S, ym. Basalioomat, okasolusypä ja sen esiasteet, miten hoidan? Duodecim 2014; 130: 643–53.

Salava, A. Pahanlaatuiset epidermaaliset ihokasvaimet (basaliooma ja spinosellulaarikarsinooma). Lääkärin käsikirja 28.5.2013.

Sekulic A, ym. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med 2012; 366: 2171–9.

Tang JY, ym. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. N Engl J Med 2012; 366(23): 2180–8.
