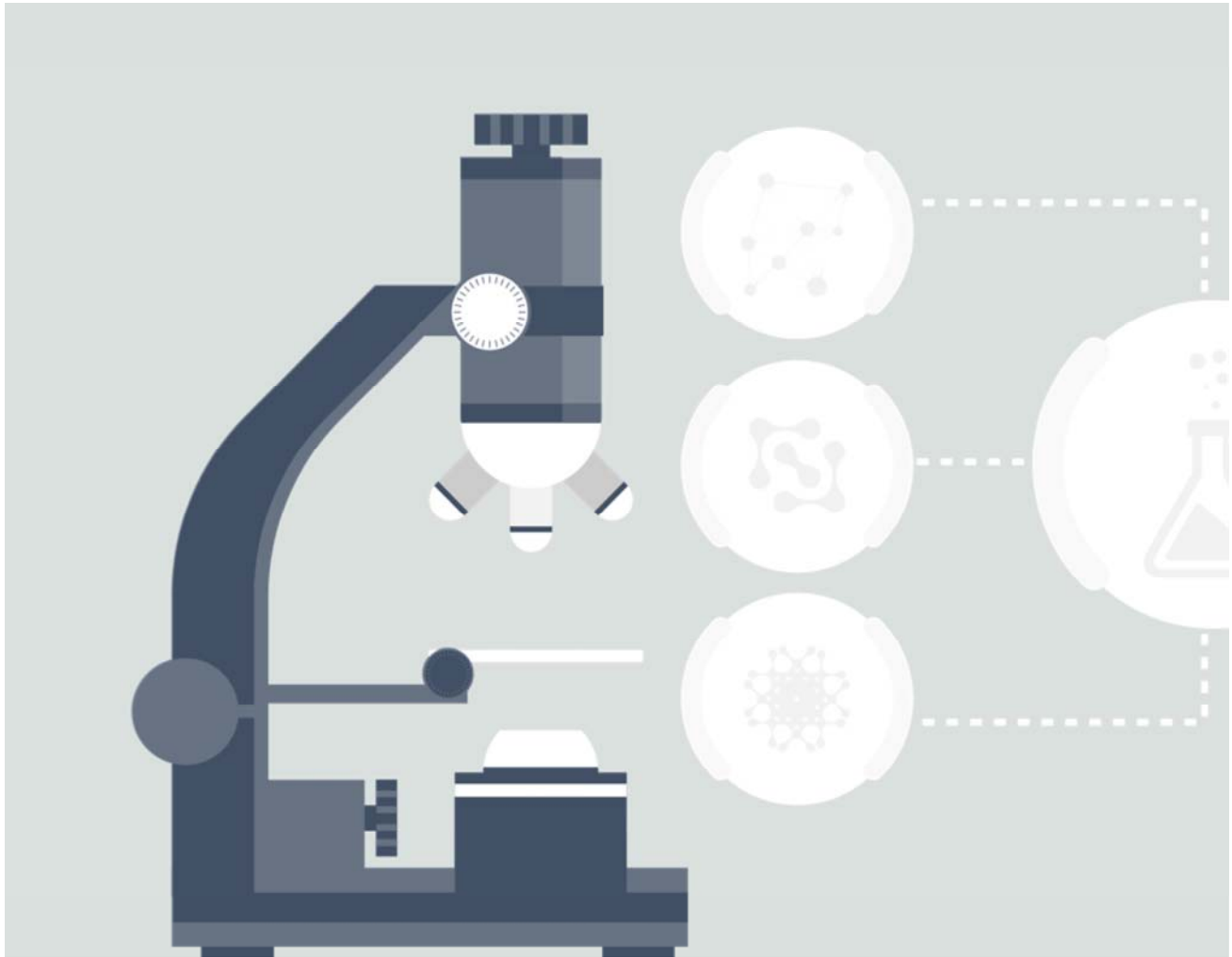


JULKAISTU NUMEROSSA 1/2017
UUTTA LÄÄKKEISTÄ

Uutta lääkkeitä: Palbosiklibi

Annikka Kalliokoski / Kirjoitettu 25.1.2017 / Julkaistu 4.4.2017



Ibrance 75 mg, 100 mg, 125 mg kovat kapselit, Pfizer Limited

Palbosiklibia käytetään levinneen hormonireseptoripositiivisen ja HER2-negatiivisen rintasyövän hoitoon yhdistettynä aromataasin estäjään tai fulvestranttiin. Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin 6–10 kuukauden ero rintasyövän etenemättömyysajassa palbosiklibia saaneiden eduksi lumelääkkeeseen verrattuna. Palbosiklibi voi aiheuttaa neutropeniaa.

Rintasyöpä on Suomessa yleisin naisten syöpä. Vuosittain todetaan noin 5 000 uutta rintasyöpätapausta. Diagnoosihetkellä rintasyöpä on levinnyt noin 10 %:lla potilaista, mutta varhaisvaiheen rintasyöpä voi uusiutua myöhemmin joko paikallisesti tai etäpesäkkeinä. Rintasyövän etäpesäkkeitä voi esiintyä kaikissa elimissä, kuten luustossa, maksassa ja keuhkoissa.

Levinnyt rintasyöpä on parantumaton sairaus. Sitä hoidetaan yksilöllisesti potilaan ja kasvaimen ominaisuuksien mukaan. Hoidon tarkoitus on hidastaa syövän etenemistä ja lievittää oireita. Noin kaksi kolmasosaa rintasyöpäkasvaimista on estrogeenireseptoriposiitivisia. Noin 15 %:lla potilaista kasvutekijägeeni HER-2 on monistunut, ja siihen liittyy aggressiivisempi taudinkulku. Sen hoitoon voidaan käyttää HER-2-reseptoria vastaan suunnattuja lääkkeitä, kuten trastutsumabia.

Levinneen HER-2-negatiivisen syövän hoidossa käytetään solunsalpaajia ja hormonireseptoriposiitivisen rintasyövän hoidossa myös hormonaalisia hoitoja. Näitä ovat tamoksifeeni, aromataasin estäjät ja fulvestrantti. Premenopausaalisille naisille voidaan käyttää ilman munasarjasuppressiota ainoastaan tamoksifeenia.

Käyttöaihe ja annostus

Ibrance on tarkoitettu hormonireseptoriposiitivisen ja HER2-negatiivisen paikallisesti edenneen tai metastasoituneen rintasyövän hoitoon

- yhdessä aromataasinestäjän kanssa
- tai yhdessä fulvestrantin kanssa, jos potilas on saanut aiemmin hormonaalista hoitoa.

Pre- tai perimenopausaalisilla potilailla hormonaalinen hoito on yhdistettävä LHRH (luteinisoivaa hormonia vapauttava hormoni) -agonistin kanssa.

Suosittelun annostus on 125 mg palbosiklibia kerran vuorokaudessa 21 perättäisenä päivänä, minkä jälkeen palbosiklibihoidossa on 7 päivän tauko. Yksi hoitosykli on siten 28 vuorokautta. Ibrance-hoitoa jatketaan niin kauan kuin potilas hyötyy hoidosta.

Palbosiklibin kanssa yhdessä annetun letrotsolin suositusannos on 2,5 mg kerran vuorokaudessa tauotta koko 28 päivän hoitosyklin ajan. Palbosiklibin kanssa yhdessä annetun fulvestrantin suositusannos on 500 mg lihakseen ensimmäisen hoitosyklin päivinä 1 ja 15, toisen hoitosyklin päivinä 1 ja tämän jälkeen kerran kuukaudessa kunkin syklin päivänä 1.

Joidenkin haittavaikutusten hallinta saattaa edellyttää palbosiklibin annoksen pienentämistä tai hoidon tilapäistä keskeyttämistä. Täydellinen verenkuvamääritys määritetään ennen Ibrance-hoidon aloittamista, jokaisen hoitosyklin alussa ja kahden ensimmäisen hoitosyklin aikana myös päivänä 14. On suositeltavaa, että neutrofiilien absoluuttinen määrä (B-Neut) on $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ja

verihiutalemäärä $\geq 50 \times 10^9/l$ ennen Ibrance-valmisteen antoa. Jos potilaalle kehittyy vaikeusasteen 3 tai 4 neutropenia (B-neut $< 1,0 \times 10^9/l$), annostelun tilapäistä keskeyttämistä, annoksen pienentämistä tai seuraavan hoitosyklin aloituksen viivästyttämistä suositellaan.

Ibrance-kapselit otetaan suun kautta ruuan kanssa tasaisen palbosiklibialtistuksen varmistamiseksi. Palbosiklibia ei saa ottaa yhdessä greippihedelmän tai -mehun kanssa. Mäkikuismaa sisältävien valmisteiden käyttö on Ibrancen vasta-aihe.

Farmakologia

Palbosiklibi on sykliinistä riippuvaisten kinaasien (cycline-dependent kinases, CDK) 4 ja 6 reversiibeli estäjä. CDK 4/6:n toiminnan esto vähentää soluproliferaatiota, sillä solusykli ei etene G1-faasista S-faasiin.

Palbosiklibin farmakokinetiikkaa tutkittaessa todettiin, että palbosiklibin imeytyminen ja altistus paastotilassa olivat hyvin vähäisiä noin 13 %:lla tutkittavista. Ruokailu suurensi tämän ryhmän palbosiklibialtistusta, mutta ei muuttanut kliinisesti merkittävästi muiden tutkittavien altistusta. Palbosiklibi otetaan ruuan kanssa.

Palbosiklibi metaboloituu CYP3A:n välityksellä. Voimakkaat CYP3A4:n estäjät suurentavat palbosiklibin AUC-arvoa ja voimakkaat CYP3A:n induktorit puolestaan pienentävät sitä. Palbosiklibin käyttöä yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien tai induktorien kanssa on vältettävä. Mäkikuisman käyttö on palbosiklibin vasta-aihe. Palbosiklibi on heikko CYP3A4:n estäjä, ja se saattaa yhteiskäytössä suurentaa altistusta CYP3A:n substraateille.

Teho

PALOMA-2-tutkimuksessa selvitettiin palbosiklibin ja letrotsolin yhdistelmähoidon tehoa paikallisesti edenneen tai metastasoineen ER-positiivisen ja HER2-negatiivisen rintasyövän hoidossa naisilla, jotka eivät olleet saaneet muuta hoitoa edenneeseen tautiinsa. Yhteensä 666 postmenopausaalista naista satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko palbosiklibin ja letrotsolin yhdistelmähoitoa tai lumelääkkeen ja letrotsolin yhdistelmää. Tutkimuspotilaat olivat keskimäärin 62-vuotiaita (vaihteluväli 28–89 vuotta), ja ennen edenneen rintasyövän diagnoosia 48 % potilaista oli saanut adjuvanttihoitona solunsalpaajaa ja 56 % hormonaalista hoitoa, 37 % potilaista ei ollut saanut systeemistä adjuvanttihoitoa. Lähes kaikilla potilailla syöpä oli lähtötilanteessa metastasoinut. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli tutkijoiden RECIST-kriteerien mukaisesti arvioima taudin etenemättömyysaika (progression-free survival, PFS). Palbosiklibin ja letrotsolin yhdistelmähoitoa saaneilla taudin etenemättömyysaika oli 24,8 kuukautta (95 %:n LV 22,1 kk–ei arvioitavissa) ja lumelääkkeen ja letrotsolin yhdistelmää saaneilla 14,5 (12,9–17,1) kuukautta. Riskitiheyksien suhde (HR) oli palbosiklibiryhmän eduksi 0,58 (95 %:n LV 0,46–0,72).

PALOMA-3-tutkimuksessa selvitettiin palbosiklibin ja fulvestrantin yhdistelmähoidon tehoa paikallisesti edenneen tai metastasoineen hormonireseptoripositiivisen ja HER2-negatiivisen rintasyövän hoidossa. Mukaan otettiin potilaita, joiden rintasyöpä oli edennyt hormonaalisen adjuvanttihoidon aikana (tai 12 kk:n kuluessa sen päättymisestä) tai metastasoineeseen tautiin annetun hormonaalisen hoidon aikana (tai 1 kk:n kuluessa sen päättymisestä). 521 pre-, peri- tai postmenopausaalista naista satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko palbosiklibin ja fulvestrantin yhdistelmää tai lumelääkkeen ja fulvestrantin yhdistelmää. Pre- ja perimenopausaalisille naisille annettiin LHRH-agonisti gosereliinia. Tutkimuspotilaat olivat keskimäärin 57-vuotiaita (vaihteluväli 29–88 vuotta), ja noin viidennes potilaista oli pre- tai perimenopausaalisia. Kaikki potilaat olivat saaneet aiempaa systeemistä hoitoa. Useimmat olivat saaneet solunsalpaajahoitoa ja 60 % useampaa kuin yhtä aiempaa hormonaalista hoitoa ensimmäiseen diagnoosiin. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli tutkijoiden RECIST-kriteerien mukaisesti arvioima taudin etenemättömyysaika (progression-free survival, PFS). Palbosiklibin ja fulvestrantin yhdistelmähoitoa saaneilla taudin etenemättömyysaika oli 11,2 kuukautta (95 %:n LV 9,5–12,9 kk) ja lumelääkkeen ja fulvestrantin yhdistelmää saaneilla 4,6 (3,5–5,6) kuukautta. Riskitiheyksien suhde (HR) oli palbosiklibiryhmän eduksi 0,50 (95 %:n LV 0,40–0,62).

Turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät haittavaikutukset olivat neutropenia, infektiot, leukopenia, väsymys, pahoinvointi, suutulehdus, anemia, hiustenlähtö ja ripuli. Yleisimmät palbosiklibiin liittyneet vaikeusasteen 3 tai 4 haittavaikutukset olivat neutropenia, leukopenia, anemia, väsymys ja infektiot. Haittavaikutusten vuoksi Ibrance-annosta muutettiin 34 %:lla potilaista ja hoito lopetettiin pysyvästi 4 %:lla potilaista.

Minkä tahansa vaikeusasteen neutropeniaa raportoitiin 81 %:lla potilaista, jotka saivat Ibrance-hoitoa. Vaikeusasteen 3 neutropeniaa raportoitiin 55 %:lla ja vaikeusasteen 4 neutropeniaa 10 %:lla potilaista. Mediaaniaika ensimmäisen minkä tahansa vaikeusasteen neutropenian ilmaantumiseen oli 15 päivää. Kuumeista neutropeniaa esiintyi 2 %:lla potilaista, jotka saivat palbosiklibia letrotsolin kanssa ja 1 %:lla potilaista, jotka saivat Ibrancea fulvestrantin kanssa.

Pohdinta

PALOMA-2- ja 3-tutkimuksissa havaittu 6–10 kuukauden ero etenemättömyysajassa palbosiklibia saaneiden eduksi on kliinisesti merkittävä. Vielä ei ole tietoa siitä, kuinka tämä heijastuu elinaikaan. Suurin turvallisuuteen liittyvä ongelma on myelosuppressio, etenkin neutropenia, minkä vuoksi palbosiklibin annosta piti muuttaa kolmanneksella potilaista. Tämä ei kuitenkaan yleensä johtanut kuumeiseen neutropeniaan tai palbosiklibihoidon lopettamiseen.



Annikka Kalliokoski

LKT, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

LISÄÄ AIHEESTA

Hormonikorvaushoidon riskit

(http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/1_2017/vain-verkossa/hormonikorvaushoidon-riskit)

Uutta lääkkeitä: Pertutsumabi

(http://sic.fimea.fi/3_2013/pertutsumabi)

Uutta lääkkeitä: Trastutsumabiemtansiini

(http://sic.fimea.fi/4_2014/trastutsumabiemtansiini)

Kasviestrogeenit ja naisen terveys

(http://sic.fimea.fi/3_2015/kasviestrogeenit_ja_naisen_terveys)

Rinta- ja eturauhassyövän hormonaalinen hoito: kokeellisesta kirurgiasta molekyylien muokkaukseen

(http://sic.fimea.fi/3_2015/rinta_ja_eturauhassyovan_hormonaalinen_hoito)