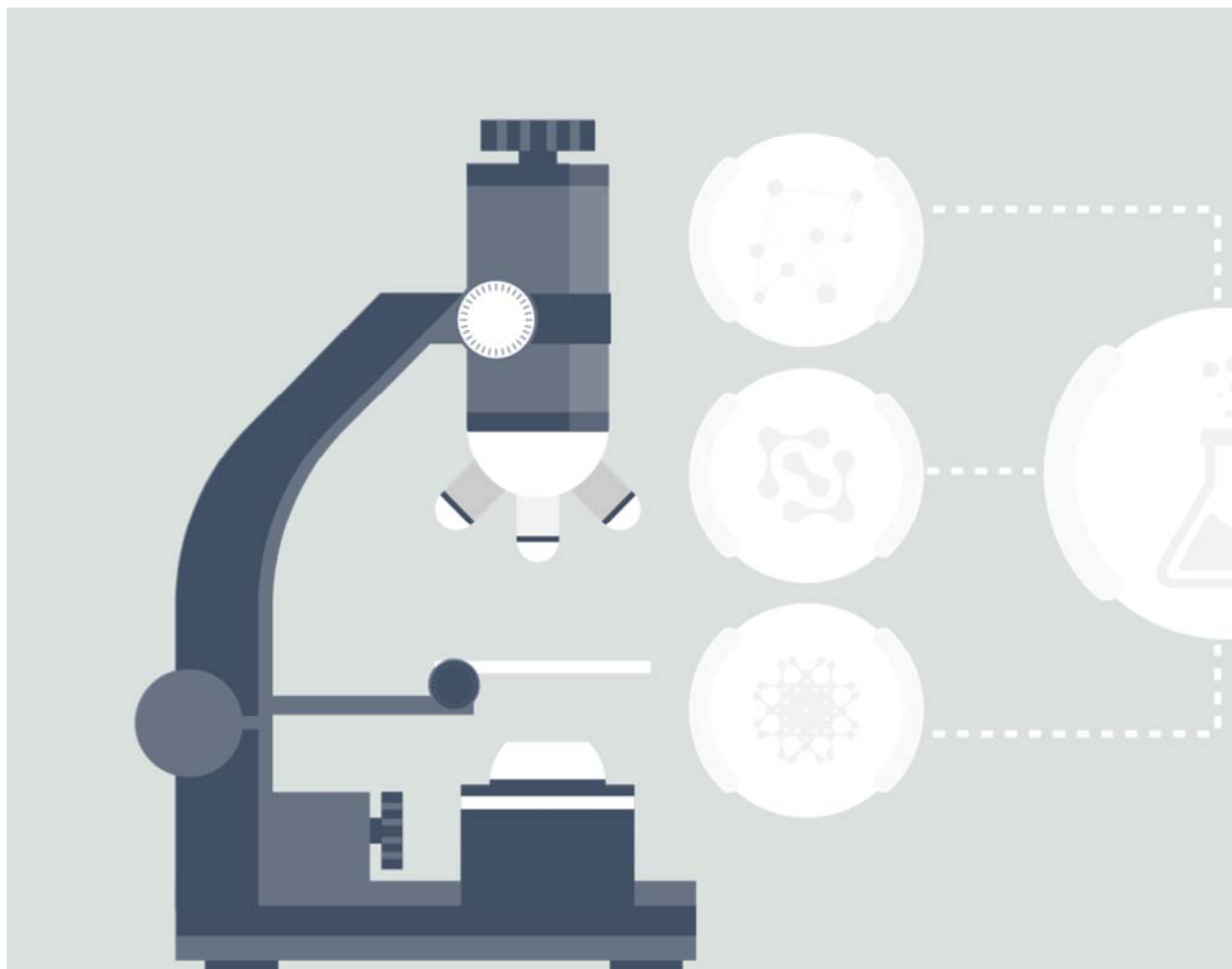


JULKAISTU NUMEROSSA 3/2012  
UUTTA LÄÄKKEISTÄ

# Uutta lääkkeitä: Vemurafenibi

*Kristiina Airola / Julkaistu 28.9.2012.*



*Zelboraf 240 mg kalvopäällysteinen tabletti, Roche Registration Ltd.*

Zelboraf-valmistetta käytetään BRAF V600 -mutaatioposiivisen edenneen melanooman hoitoon. Se tarjoaa uuden hoitomahdollisuuden osaan ennusteeltaan huonoja melanoomia.

Melanooma on pigmenttiä tuottavien solujen, melanosyyttien, pahanlaatuinen kasvain, joka esiintyy pääosin iholla. Melanooman ennusteen kannalta tärkein tekijä on taudin levinneisyysaste. Pinnallisen, kirurgisesti riittävän marginaalein poistetun kasvaimen ennuste on hyvä, kun taas

imusolmukkeisiin levinneen tai muualle metastasoineen kasvaimen ennuste on tyypillisesti varsin huono.

Levinneen melanooman hoitovaihtoehtoja on kirurgian ohella niukasti. Yleisimmin käytetyt lääkevalmisteet ovat alfainterferoni ja dakarbatsiini. Uusia immunologisia lääkehoitoja ovat CTLA-4-molekyyliä vastaan suunnattu monoklonaalinen vasta-aine ipilimumabi (Tenhunen 2011), joka stimuloi T-soluvälitteistä immuunivastetta, sekä vemurafenibi.

Vemurafenibi on tarkoitettu yksinään käytettynä leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen melanooman hoitoon aikuisille potilaille, joiden kasvaimessa on BRAF V600 -mutaatio.

Lääke annostellaan tabletteina kahdesti päivässä (suositeltu annos 960 mg aamuin illoin) ja hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee. Syövän hoitoon perehtyneen lääkärin on aloitettava vemurafenibihoito ja valvottava sen toteuttamista.

### **Farmakologia**

Vemurafenibi on pienimolekyylinen BRAF-seriinitreoniinikinaasin estäjä. BRAF-geenin mutaatio aminohappokohdassa 600 lisää pahanlaatuisten solujen jakautumista. Vemurafenibi estää mutatoituneen BRAF-kinaasin toimintaa ja siten hidastaa tuumorin kasvua ja leviämistä.

Melanoomista ainakin puolet on BRAF V600 -positiivisia, ja hoito vemurafenibilla edellyttää tämän mutaation toteamista hyväksytyllä testillä.

Vemurafenibilla on merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa. Ne johtuvat pääasiassa vaikutuksista CYP-entsyymien ja kuljetusproteiinien toimintaan sekä lääkeaineiden glukuronidaatiosta. Valmisteyhteenveto sisältä varoitukset lääkeaineista, joiden kanssa yhteisvaikutukset ovat todennäköisiä.

### **Teho**

Zelborafin kliininen tutkimusohjelma koostuu yhdestä faasin 2 - ja yhdestä faasin 3 -tutkimuksesta.

Faasin 2 -tutkimuksessa oli mukana 132 potilasta, joilla oli BRAF V600E -mutatoitunut etäpesäkkeinen melanooma ja jotka olivat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa. Ensisijaisen päätetapahtuman, eli riippumattoman arviointikomitean vahvistaman parhaan kokonaisvasteen (täydellinen ja osittainen vaste; seuranta-ajan mediaani 12,9 kuukautta), saavutti 53 % potilaista. Kokonaiselinajan mediaani oli 15,9 kuukautta ja elinajan ilman taudin etenemistä mediaani 6,1

kuukautta.

Faasin 3 -tutkimuksessa oli mukana 675 potilasta, joilla oli BRAF V600 -mutaatiopositiivinen levinnyt melanooma, jota ei ollut aiemmin hoidettu. Potilaat saivat satunnaistetusti joko vemurafenibia (annos 960 mg kahdesti vuorokaudessa) tai dakarbatsiinia (1000 mg/m<sup>2</sup> joka kolmannen viikon 1. päivänä).

Tutkimuksen aikana tehdyssä välianalyysissä havaittiin vemurafenibi-ryhmässä merkitsevää paranemista, ja dakarbatsiinia saaneille potilaille annettiin tämän vuoksi mahdollisuus siirtyä vemurafenibi-hoitoon. Lopullisessa analyysissä kokonaiselinajan mediaani oli vemurafenibi-hoitoa saaneilla 13,2 kuukautta ja dakarbatsiini-hoitoa saaneilla 9,9 kuukautta.\* Elinaika ilman taudin etenemistä oli vemurafenibi-ryhmässä 5,3 kuukautta ja dakarbatsiini-ryhmässä 1,6 kuukautta.

### **Haittavaikutukset**

Vemurafenibihoitoon liittyvät haittavaikutukset ja QTc-ajan altistuksesta riippuva piteneminen saattavat vaatia lääkeannoksen säätämistä. Valmisteyhteenveto sisältää annostelukaavion, jossa haittavaikutuksen vaikeusasteen (toksisuusasteet 1–4 tai QT-ajan merkittävä pidentyminen) mukaan suositellaan annoksen pienentämistä, hoidon keskeyttämistä tai hoidon lopettamista.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimpiä haittavaikutuksia olivat nivelkipu, väsymys, ihottuma, valoyliherkkyysoireet, pahoinvointi, hiustenlähtö ja kutina (> 30 %:lla). Ihon okasolusyöpää todettiin noin 20 %:lla tutkimuspotilaista ja kolmannekselle okasolusyöpä ilmaantui useammin kuin kerran. Suurin osa tuumoreista oli korkealle erilaistuneita ja hoitona oli kirurginen poisto. Merkittävän ihosyöpärisikin vuoksi potilaan iho on tutkittava ennen hoidon aloittamista sekä säännöllisesti hoidon aikana.

Vemurafenibihoitoon yhteydessä on raportoitu myös vakavia yliherkkyysoireita, kuten anafylaksiaa, sekä vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä. Valoherkkyys hoidon aikana on hyvin yleistä, minkä vuoksi potilaiden tulee välttää auringonvaloaltistusta.

Potilaiden silmät on tutkittava säännöllisin väliajoin mahdollisten vakavien silmäoireiden, kuten uveitien, iriitien ja verkkokalvon laskimotukosten, vuoksi. Vemurafenibi voi aiheuttaa myös maksa-arvojen muutoksia ja näitä arvoja tulee seurata hoidon aikana.

### **Pohdinta**

Zelboraf on merkittävä uusi lääkehoito niiden levinneiden melanoomien hoitoon, joissa todetaan BRAF V600 -mutaatio. Koska lääke annostellaan tabletteina kahdesti päivässä, hoidon toteutus on yksinkertaista ja onnistuu kotihoidossakin.

Hyvään tehoon liittyy kuitenkin käänköpuolena hankalahko haittavaikutusprofiili, joka on osittain hallittavissa annosta säätämällä. Hoitavan lääkärin tulee tuntee lääkkeen mahdolliset haittavaikutukset ja seurata potilasta näiden varalta. Vemurafenibin kliininen tutkimusohjelma on ollut suhteellisen pieni, joten muita, vähemmän yleisiä haittavaikutuksia saattaa tulla ilmi myyntiluvan jälkeisessä seurannassa.

Melanooman molekyylibiologisten mekanismien ymmärtäminen ja siitä virinnyt lääkekehitys ovat tuoneet toivoa tämän huonoennusteinen taudin hoitoon. Jatkossa on odotettavissa lisää kohdennettuja hoitovaihtoehtoja edenneen melanooman ennusteen parantamiseksi.



**Kristiina Airola**

LT, Ihotautien ja allergologian erikoislääkäri  
Yliääkäri, Fimea

## LISÄÄ AIHEESTA

Potilaiden ja lääkärin kokemuksia biosimilaarien käyttöönotosta

([http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/2\\_2017/vain-verkossa/potilaiden-ja-laakarieren-kokemuksia-biosimilaarien-kayttoonotosta](http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/2_2017/vain-verkossa/potilaiden-ja-laakarieren-kokemuksia-biosimilaarien-kayttoonotosta))

Askarruttaako annosjakelu? -- Kysymyksiä ja vastauksia lääkkeiden annosjakelua koskien

([http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/2\\_2017/vain-verkossa/askarruttaako-annosjakelu-kysymyksia-ja-vastauksia-laakkeiden-annosjakelua-koskien](http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/2_2017/vain-verkossa/askarruttaako-annosjakelu-kysymyksia-ja-vastauksia-laakkeiden-annosjakelua-koskien))

Klinikkaa mullistava lääkehoidon kehitys

([http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/2\\_2017/palstat/klinikkaa-mullistava-laakehoidon-kehitys](http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/2_2017/palstat/klinikkaa-mullistava-laakehoidon-kehitys))

Hammasperäiset äkilliset infektiot ja mikrobilääkkeet sekä uudet Vältä viisaasti -suositukset

([http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/2\\_2017/palstat/hammasperaiset-akilliset-infektiot-ja-mikrobilaakkeet-seka-uudet-valta-viisaasti-suositukset](http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/2_2017/palstat/hammasperaiset-akilliset-infektiot-ja-mikrobilaakkeet-seka-uudet-valta-viisaasti-suositukset))

Haasteena allergeenivalmisteiden laatu

([http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/2\\_2017/palstat/haasteena-allergeenivalmisteiden-laatu](http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/2_2017/palstat/haasteena-allergeenivalmisteiden-laatu))

