

MAIJA PIHLAJAMÄKI

FT, dosentti, neurologian erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

ALEMTUTSUMABI

Lemtrada 12 mg infuusiokonsentraatti,
liuosta varten, Genzyme Therapeutics Ltd

Alemtutsumabi on tarkoitettu aktiivista aaltomaista MS-tautia sairastaville aikuisille potilaille. Hoito on aloitettava MS-potilaiden hoitoon perehtyneen neurologin valvonnassa. EU:ssa alemtutsumabiin kohdistuu lisäseuranta, jotta lääkkeen turvallisuuteen liittyvä mahdollisesti ilmaantuva uusi tieto voitaisiin havaita ja siihen reagoida nopeasti.

MS-tauti on yleisin nuorten aikuisten liikunta- ja toimintakykyyn vaikuttava keskushermoston eli aivojen ja selkäytimen sairaus. Tavallisin sairastumisikä on 20–40-vuotiaana. Kyseessä on niin sanottu autoimmuunitauti, jossa elimistö muodostaa vasta-aineita omia kudoksiaan vastaan. MS-taudissa vasta-aineet kohdistuvat aivojen valkean aineen rakenteisiin. MS-taudin oireet ovat vaihtelevia riippuen siitä, missä päin keskushermostoa vauriopesäke sijaitsee. Tyypillinen piirre tavallisimmalle tautimuodolle on oireiden aaltomaisuus.

Alemtutsumabi on tarkoitettu aaltomaista MS-tautia sairastaville aikuisille potilaille, joilla on taudinkuvan tai kuvantamislöydösten perusteella aktiivinen tauti. Alemtutsumabihoito aloitetaan sairaalassa MS-potilaiden hoitoon perehtyneen neurologin valvonnassa.

Alemtutsumabia annetaan kahdessa hoitajaksoissa vuoden välein. Aloitushoitajaksoilla laskimoinfuusio annetaan 5 peräkkäisenä päivänä 12 mg/vrk (yhteensä

60 mg). Toisella hoitajaksoilla 12 kuukauden kuluttua lääkettä annetaan 3 peräkkäisenä päivänä 12 mg/vrk (yhteensä 36 mg).

Yksi injektiopullo sisältää kerta-annoksen eli 12 mg alemtutsumabia. Lääke on laimennettava ennen infuusiota. On suositeltavaa, että laimennettu valmiste annetaan potilaalle välittömästi ja noin 4 tunnin kuluessa.

Esihoitona, juuri ennen alemtutsumabia potilaalle annetaan kortikosteroidia (esim. 1000 mg metyyliiprednisolonia) jokaisen hoitajakson 3 ensimmäisenä päivänä.

Potilaiden – ja myös hoitohenkilökunnan – on hyvä ymmärtää, että esimerkiksi lääketurvallisuuden vuoksi hoidon seurantaan on sitouduttava siihen asti, kunnes on kulunut 4 vuotta viimeisestä lääkehoidosta. Säännöllisesti seurattaviin laboratoriotutkimuksiin kuuluvat muun muassa täydellinen verenkuva ja erittelylaskenta, seerumin kreatiniinipitoisuus, virtsakoe mikroskopointi mukaan lukien sekä kilpirauhasen toimintakokeet.

Farmakologia

Alemtutsumabi on yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettu monoklonaalinen IgG-luokan vasta-aine. Se sitoutuu solun pinnalla olevaan CD52-antigeeniin, jota on runsaasti T- (CD3+) ja B-lymfosyyteissä (CD19+) sekä vähemmässä määrin myös luonnollisissa tappajasoluissa, monosyyteissä ja makrofageissa.

Alemtutsumabi vaikuttaa siis sekä T- että B-soluihin, mutta sen tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta. Tutkimuksissa on havaittu muutoksia tiettyjen lymfosyyttien alatyypien määrässä ja ominaisuuksissa, regulatoristen T-solualatyypien sekä muisti-T- ja B-lymfosyyttien lisääntymistä sekä ohimeneviä vaikutuksia luontaisen immunitetin eri osa-alueisiin.

B- ja T-solujen väheneminen ja solupopulaatioiden uudelleenmuodostuminen saattaa vähentää pahenemisvaiheiden ilmaantumista ja viivästyttää sairauden etenemistä. Tuhoutuneet lymfosyyttipopulaatiot muodostuvat ajan myötä uudelleen. B-solut palautuvat yleensä 6 kuukauden sisällä. T-solumäärät palaavat lähtötilanteen tasolle yleensä 12 kuukauden kuluttua tai sen jälkeen.

Farmakokinetiikkaa on tutkittu 216 MS-potilaalla, jotka saivat infusioina joko 12 mg/vrk tai 24 mg/vrk 5:n ja 3 päivän jaksoina vuoden välein. Seerumin lääkeainepitoisuudet suurenivat hoitajakson jokaisen peräkkäisen annoksen myötä.

Alemtutsumabin käytöstä alle 18-vuotiaille ja yli 54-vuotiaille potilaille tai maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole riittävästi tietoa.

Teho

Alemtutsumabin tehoa ja turvallisuutta on arvioitu kolmessa aktiivista vertailuvalmistetta käyttäneessä kliinisessä tutkimuksessa, joista kahden asetelmaa ja tuloksia esitellään **taulukossa 1** (ks. seuraava aukeama).

Kolmannessa tutkimuksessa alemtutsumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin 5 vuoden aikana. Aktiivista MS-tautia sairastavilla potilailla oli ollut ainakin kaksi taudin pahenemisjaksoa edeltävien 2 vuoden aikana ja vähintään yksi aktiivinen vaurioalue magneettikuvauksessa. Potilaat saivat alemtutsumabia joko 12 mg/vrk tai 24 mg/vrk samaan tapaan kuin edellä on kuvattu tai vertailuhoitona ihonalaisesti interferonibeeta-1a:ta

44 µg:n annoksella kolme kertaa viikossa. Tutkimuksessa todettiin 5 vuoden kohdalla, että alemtutsumabi vähentää pahenemisvaiheiden määrää ja toimintakyvyn heikkenemisen riskiä vertailuhoitoon nähden. Osa potilasta sai kolmannenkin alemtutsumabihoiton 2 vuoden kuluttua aloitusjaksosta. Yli kahden hoitajakson hyötyjä suhteessa riskeihin ei kuitenkaan ole vielä täysin määritetty.

Haittavaikutukset

Yhdistetyssä kliinisten tutkimusten analyysissä turvallisuusryhmän muodosti 1 188 aaltomaista MS-tautia sairastavaa potilasta, joita hoidettiin alemtutsumabilla (12 mg tai 24 mg).

Alemtutsumabin tärkeimpiä haittavaikutuksia ovat autoimmuunisairaudet (kilpirauhas- ja munuaissairaudet sekä idiopaattinen trombosytopeninen purppura), infuusioreaktiot ja infektiot. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat päänsärky, pahoinvointi, ihottuma, punoitus, kuumetta ja uupumus, joista osa on raportoitu infuusioon liittyvinä reaktioina, lymfo- ja leukopenia sekä ylähengitystie- ja virtsatieinfektiot.

Kilpirauhasen autoimmuunihäiriöt olivat hyvin yleisiä alemtutsumabilla hoidetuilla potilailla. Useimmat kilpirauhas tapahtumat hoituivat tavanomaisilla lääkkeillä, mutta jotkut potilaat tarvitsivat leikkaushoitoa. Kilpirauhasen toimintakokeet on tarkistettava ennen hoidon aloitusta ja säännöllisesti 4 vuoden ajan viimeisestä infuusiosta laskien. Lisäksi on luonnollisesti tarkkailtava kilpirauhasen vajaa- tai liikatoimintaan viittaavien oireiden ilmaantumista. Hoitamattomat kilpirauhasen toimintahäiriöt ovat erityinen riski raskaaksi tulevalle naiselle ja sikiölle. Ei tiedetä, lisääkö alemtutsumabi kilpirauhasen pahanlaatuisien kasvaimien kehittymisen vaaraa.

Useimmat alemtutsumabilla hoidetut potilaat saivat lieviä tai keskivaikeita infuusioon liittyviä reaktioita joko hoidon aikana tai vuorokauden sisällä sen jälkeen. Vakavia reaktioita, kuten kuumetta, urtikariaa, eteisvärinää, pahoinvointia, rintakipua ja verenpaineen laskua esiintyi 3 %:lla potilaista. Anafylaktisia reaktioita on ilmoitettu harvoin. Infuusioreaktioiden lieventämiseksi on suositeltavaa antaa potilaille esilääkityksenä antihistamiineja ja/tai kuumelääkkeitä. Jos siedettävyydessä on ongelmia,

infuusion kesto voi tarvittaessa pidentää. Vaikean reaktion ilmaantuessa infuusio pitää keskeyttää.

Alemtutsumabia saaneista potilaista 71 %:lla esiintyi infektioita, jotka tavallisimmin olivat suhteellisen lieviä ylähengitystie- ja virtsatieinfektioita. Vakavia infektioita esiintyi 2,7 %:lla potilaista. Potilailla on todettu esimerkiksi *Varicella zoster* -viruksen (VZV) aiheuttamia infektioita, kuten vesirokkoa ja vyöruusun uudelleenaktivoitumista. Tästä syystä vesirokkorokotuksen antamista kannattaa harkita ennen hoidon aloittamista, jos potilas on VZV-vasta-ainenegatiivinen. Lisäksi hoidon ensimmäisenä päivänä aloitetaan herpesinfektiota ennaltaehkäisevä lääkitys (esim. asikloviiriä 200 mg x 2 / vrk tai vastaava). Naispotilaille suositellaan kohdunkaulan HPV-infektion seulontaa vuosittain. HIV-infektio on alemtutsumabin vasta-aihe.

Alemtutsumabia on käytetty aikaisemmin muun muassa kroonisen lymfaattisen leukemian (B-CLL) hoitoon (esim. kauppanimellä MabCampath) tyypillisesti suuremmilla annoksilla kuin Lemtradaa nyt suositellaan MS-taudin hoitoon. JC-viruksen aiheuttamaa progressiivista multifokaalista leukoencefalopatiaa (PML) on raportoitu B-CLL-potilailla, mutta PML:n esiintyvyyttä alemtutsumabia saaneilla potilailla ei pidetä taustaesiintyvyyttä suurempana.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä alemtutsumabihoidon aikana. Alem-

tutsumabi voi läpäistä istukan ja siten mahdollisesti aiheuttaa riskin sikiölle, joten alemtutsumabia voi antaa raskaana olevalle naiselle vain hyvin harkiten. Ei tiedetä, erittyykö alemtutsumabi äidinmaitoon. Siksi hoidon ja viimeistä infuusiota seuraavien 4 kuukauden ajaksi suositellaan imetyksen keskeytystä ja ehkäisyä.

Pohdinta

Potilaiden eduksi MS-taudin lääkevalikoima on huomattavasti monipuolistunut muutaman viime vuoden aikana. Alemtutsumabi on uusi, tehokas lääke, jonka annostelu kahtena hoitajaksona vuoden välein poikkeaa muista tämänhetkisistä MS-taudin hoitovaihtoehdoista. Alemtutsumabin teho säilyy pitkään, mutta myös merkittävien ja viivästyneiden haittavaikutusten riski on olemassa.

EU:n lisäksi alemtutsumabi on toistaiseksi saanut myyntiluvan Australiassa ja Kanadassa. Sen sijaan Yhdysvaltain lääkeviranomainen FDA (Food and Drug Administration) päätyi tämän lääkevalmisteen kohdalla kielteiseen ratkaisuun vuoden 2013 loppupuolella lähinnä vakavien haittavaikutusten riskin vuoksi.

EU:ssa alemtutsumabiin kohdistuu lisäseuranta, jonka avulla pyritään saamaan tehokkaasti tietoa erityisesti uusien valmisteiden aiemmin tuntemattomista haitoista. Epäilyistä haittavaikutuksista kannattaa aina ilmoittaa hoitavalle lääkärille, apteekkiin tai Fimeaan. ■

Lemtrada-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 12.9.2013. 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. Valmisteyhteenvetoon on linkki myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta www.fimea.fi: Lääketieto > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan.

Taulukko 1. Tutkimusasetelma ja kliiniset päätetapahtumat tutkimuksissa 1 ja 2.

	Tutkimus 1 (CARE-MS I)		Tutkimus 2 (CARE-MS II)	
Tutkimusasetelma				
Sairaushistoria	MS-potilaita, joilla aktiivinen tauti (≥ 2 pahenemisvaihetta edeltävän 2 v:n aikana)			
Seuranta-aika	2 v			
Tutkimusryhmä	Aiemmin hoitoa saamattomia potilaita		Potilaita, joilla esiintyi ≥ 1 pahenemisvaihe aiemman lääkehoidon ¹ aikana	
Keskimääräinen ikä	33 v		35 v	
Keskimääräinen sairauden kesto	2 v		4,5 v	
Keskimääräiset EDSS-pisteet ²	2,0		2,7	
	Alemtutsumabi 12 mg (n = 376)	IFNB-1a 44 µg x 3 / vko (n = 187)	Alemtutsumabi 12 mg (n = 426)	IFNB-1a 44 µg x 3 / vko (n = 202)
Kliiniset päätetapahtumat				
Pahenemisvaiheiden määrä ³ (95 % CI ⁴)	0,18 (0,13; 0,23)	0,39 (0,29; 0,53)	0,26 (0,21; 0,33)	0,52 (0,41; 0,66)
Riskin väheneminen (%)	54,9 (p < 0,0001)		49,4 (p < 0,0001)	
Potilaat, joilla ≥ 6 kk:n toimintakyvyn heikkeneminen ⁵ (95 % CI)	8,0 % (5,7; 11,2)	11,1 % (7,3; 16,7)	12,7 % (9,9; 16,3)	21,1 % (15,9; 27,7)
Pahenemisvaiheettomat potilaat 2. vuonna (95 % CI)	77,6 % (72,9; 81,6) (p < 0,0001)	58,7 % (51,1; 65,5)	65,4 % (60,6; 69,7) (p < 0,0001)	46,7 % (39,5; 53,5)
Muutos EDSS-pisteissä 2. vuonna (95 % CI)	-0,14 (-0,25; -0,02) (p = 0,42)	-0,14 (-0,29; 0,01)	-0,17 (-0,29; -0,05) (p < 0,0001)	0,24 (0,07; 0,41)

¹ Beetainterferoni- tai glatirameeriasetaatti vähintään 6 kk:n ajan

² EDSS = Expanded Disability Status Scale (esim. 0 = normaalit neurologiset löydökset; 5 = potilas pystyy kävelemään ilman apua vähintään 500 m, mutta ei pysty kokopäivätyöhön)

³ Yhdistetyt päätetapahtumat: pahenemisvaiheiden määrä ja pysyvä toimintakyvyn heikkeneminen

⁴ CI = luottamusväli (confidence interval)

⁵ Pysyvän toimintakyvyn heikkenemisen alkamisajankohdaksi katsottiin ≥ 1 pisteen nousu EDSS-pisteissä