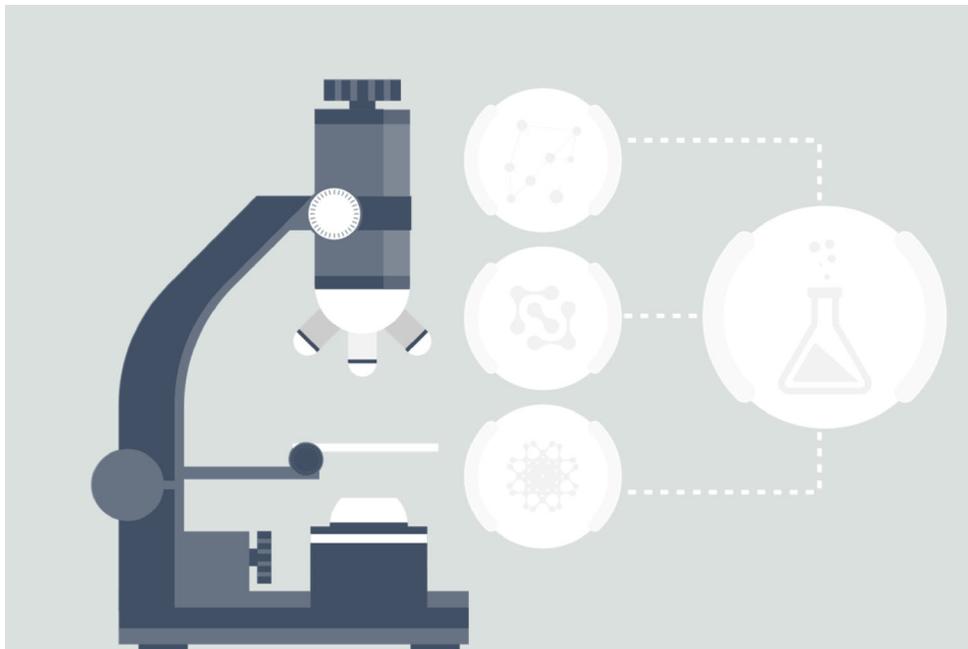


Siponimodi

Antero Kallio / Kirjoitettu 25.3.2020 / Julkaistu 3.4.2020



Mayzent 0,25 ja 2 mg kalvopäällysteiset tabletit, Novartis Europharm

Siponimodi on MS-taudin toissijaisesti etenevän tautimuodon hoitoon tarkoitettu lääke. Sitä voidaan käyttää aikuispotilaiden hoidossa, kun aktiivisesta taudista on näyttöä relapsien tai kuvantamistutkimuksissa havaitun tulehdusaktiivisuuden perusteella.

MS-tauti on yleisin autoimmuunivälitteinen demyelinisoiva keskushermostosairaus, ja sitä sairastaa maailmassa yli kaksi miljoonaa ihmistä. Tauti alkaa yleensä 20–40 vuoden iässä, useimmiten aluksi aaltomaisena tautimuotona, jossa relapsien välillä on remissiovaiheita (RRMS). Yli 50 %:lla potilaista tauti kuitenkin pahenee 15–20 vuoden aikana toissijaisesti eteneväksi muodoksi (SPMS), jolle on tyypillistä taudin oireiden jatkuva paheneminen, vaikka relapsejakin voi edelleen esiintyä.

Erityisesti RRMS-tautiin on olemassa useita lääkehoitoja, ja osa niistä on hyväksytty myös SPMS-muotoon, mikäli potilaalla esiintyy relapseja. Siponimodi on kuitenkin ensimmäinen SPMS:aan hyväksytty lääke, jolla on osoitettu olevan vaikutusta taudinkulkuun relapseista riippumatta. Siponimodi annostellaan suun kautta kerran vuorokaudessa aamuisin.

Farmakologia

Siponimodi on sfingosini-1-fosfaattireseptorin (S1P-reseptorin) modulaattori. Se toimii lymfosyyttien S1P1-reseptorien funktionaalisen antagonistina estäen lymfosyyttejä poistumasta imusolmukkeista. Tämä vähentää T-solujen uudelleenkiertoa keskushermostoon ja rajoittaa sentraalista inflammaatiota. Farmakodynaamisena vaikutuksena havaitaan ääreisveren lymfosyttimäärän väheneminen, yleensä noin 20–30 %:iin lähtötasosta.

Siponimodin farmakokinetiikassa on huomioitava, että se metaboloituu pääasiassa CYP2C9-entsyymien kautta, ja koska tämä entsyymi on polymorfinen, potilaan 2C9-geotyyppi on määritettävä ennen hoidon aloittamista. Geotyyppi vaikuttaa käytettävään hoitoannokseen, ja hitaimmilla metaboloijilla (homotsygootti CYP2C9*3*3) siponimodin käyttö on vasta-

aiheista.

Kliininen teho

Siponimodin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa tutkimuksessa (EXPAND-tutkimus). Tutkimukseen osallistuvilla SPMS-potilailla tuli olla dokumentoitua näyttöä taudin etenemisestä edeltävien kahden vuoden aikana (relapsien esiintymistä ei siis vaadittu), ja EDSS (Expanded Disability Status Scale) -pistemäärän sisäänottovaiheessa tuli olla 3,0–6,5.

Tutkimukseen osallistui 1 651 potilasta, jotka satunnaistettiin 2:1 suhteessa saamaan joko 2 mg siponimodia kerran vuorokaudessa tai lumelääkettä. Kliininen arviointi tehtiin 3 kuukauden välein ja relapsin sattuessa; lisäksi tehtiin magneettikuvaus 12 kuukauden välein. Tutkimuksen ensisijainen tehomuuttuja oli aika kolme kuukautta kestäväan varmistettuun taudin etenemiseen (3-month Confirmed Disease Progression, 3m-CDP), joka määriteltiin vähintään kolme kuukautta kestäväksi EDSS-pistemäärän suurenemiseksi vähintään 1 pisteellä lähtötilanteesta (jos EDSS-pisteiden lähtöarvo oli vähintään 5,5, suurenemisen tuli olla vähintään 0,5 pistettä). Tehon tilastollinen analyysi tehtiin käyttäen Coxin suhteellisten riskitehysmallia.

Tärkeitä toissijaisia tehomuuttujia olivat vähintään 20 % pidentynyt aika T25W-kävelytestissä (25 jalan eli noin 8 metrin kävelytesti) ja T2-leesiotilavuuden muutos lähtötilanteesta. Tutkimus päättyi, kun ennalta suunniteltu määrä (N = 374) 3m-CDP-tapahtumia oli havaittu. Potilaiden seuranta-ajan mediaani tuossa vaiheessa oli 21 kk (vaihteluväli 1 vrk–37 kk).

Tutkimuksen aikana 3m-CDP-tapahtuma havaittiin siponimodiryhmässä 26,3 %:lla ja lumeryhmässä 31,7 %:lla potilaista. Tutkimus saavutti ensisijaisen tavoitteensa, ja aika 3m-CDP-tapahtumaan oli siponimodihoidolla tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin lumelääkkeellä: riskin vähenemä oli 21 %, ja Coxin riskitehysuhde (hazard ratio; HR) oli 0,79 (p = 0,0134). Kaplan-Meier-analyysin perusteella aika, jonka kuluessa 25 %:lle potilaista tuli 3m-CDP-tapahtuma, oli siponimodiryhmässä 541 päivää ja lumelääkeryhmässä 363 päivää, eli ero oli noin 6 kk.

Vähintään 20 % pitenemä T25W-ajassa havaittiin siponimodiryhmässä 39,7 %:lla ja lumeryhmässä 41,4 %:lla potilaista. Riskin vähenemä ei ollut tilastollisesti merkitsevää. T2-leesiotilavuus kasvoi lähtötilanteesta siponimodiryhmässä 184 mm³ ja lumeryhmässä 879 mm³. Testaushierarkiasta johtuen tämän eron tilastollista merkitsevyyttä ei testattu.

Hoitoryhmien välistä eroa arvioitiin erikseen aktiivista tautia sairastavien potilaiden alaryhmässä (potilaat, joilla oli ollut relapsi tutkimusta edeltävien 2 vuoden aikana ja/tai, joilla oli lähtötilanteessa gadolinium-tehostuva T1-leesio; N = 779). Tässä alaryhmässä aika 3m-CDP-tapahtumaan pitenee lumelääkkeeseen verrattuna 31% (HR 0,69, 95 % lv: 0,53, 0,91).

Haittavaikutukset

Siponimodin yleisimpiä haittavaikutuksia ovat päänsärky, hypertensio ja maksaentsyymien nousu, joiden esiintyvyys on yli 10 %. Vaikutusmekanisminsa vuoksi siponimodi voi suurentaa infektioriskiä, mikä on huomioitava hoitoa aloitettaessa ja hoidon aikana. Joillekin potilaille voi kehittyä makulaturvotusta, minkä vuoksi potilaille suositellaan oftalmologista tutkimusta 3–4 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta.

Siponimodihoidon aloittamiseen liittyy fingolimodin tapaan ohimenevä bradykardia, minkä vuoksi hoito aloitetaan kasvattamalla päiväannosta vähitellen kuuden päivän aikana.

Eläintutkimuksissa havaitun sikiötoksisuuden ja teratogeenisuuden vuoksi siponimodin käyttö raskauden aikana on vasta-aiheista.

Pohdinta

Vaikka S1P-modulaatio ei ole MS-taudin hoidossa vaikutusmekanismina uusi, siponimodi on ensimmäinen lääke, jolla on osoitettu olevan vaikutusta SPMS:n etenemiseen relapseista riippumatta. On huomattava, että tutkimuksen kuluessa vain pienehköllä osalla potilaista havaittiin 3m-CDP-tapahtuma, joten siponimodin tehon suuruuteen sekä pitkäaikaisvaikutuksiin

liittyy vielä avoimia kysymyksiä. Tulosten perusteella siponimodin teho näyttäisi joka tapauksessa olevan paras potilailla, joilla on aktiivinen tautimuoto. Valmisteen haitat lienevät MS-taudin hoitoon erikoistuneille lääkäreille pääosin ennestään tuttuja, joskin CYP2C9-genotyypin määritys tuo lääkehoidon aloittamiseen uuden lisävaatimuksen.



Antero Kallio

LT
Ylilääkäri, Fimea

LISÄÄ AIHEESTA

HYVÄ TIETÄÄ

Mayzent-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan EU:ssa 13.1.2020. Lääke ei ole vielä kaupan Suomessa (tilanne 25.3.2020).

Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu Medicines-osion hakutoiminnon avulla. Tieteellinen arviointi on välilehdellä Assessment history ja tuoteinformaatio kaikilla EU-kielillä välilehdellä Product information.

Valmisteyhteenvetoa voi hakea lääkkeen nimellä myös Fimean verkkosivuilta fimea.fi/laakehaku

Lääkevalmisteen myyntiluvan haltija päättää, milloin valmiste tuodaan Suomeen kauppaan.