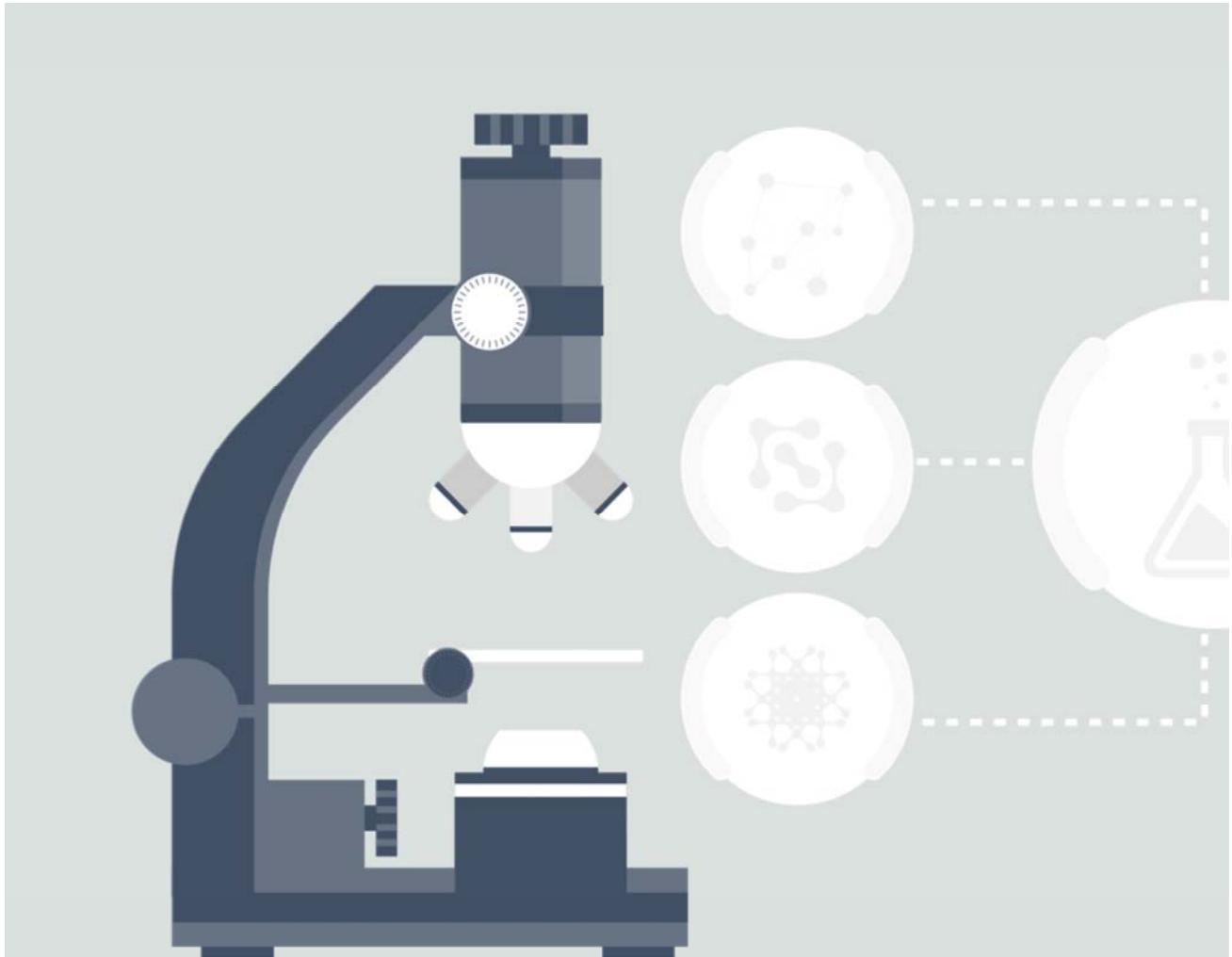


JULKAISTU NUMEROSSA 2/2012
UUTTA LÄÄKKEISTÄ

Uutta lääkkeitä: Telapreviiri

Kari S. Lankinen



Incivo, 375 mg, kalvopäällysteinen tabletti, Janssen Cilag International NV

Telapreviiri on tarkoitettu genotyypin 1 kroonisen C-hepatiitin hoitoon aikuisille, joilla on kompensoitu maksasairaus (kirroosi mukaan lukien). Lääkettä annetaan yhdistelmänä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa. Lääkehoito on aloitettava ja toteutettava kroonisen C-hepatiitin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

C-hepatiitti on tartuntataudeista tavallisin kroonisen maksasairauden aiheuttaja Euroopassa ja maailmanlaajuisesti toiseksi yleisin B-hepatiitin jälkeen. Arviolta 3 % maailman väestöstä on saanut C-hepatiittitartunnan. Euroopassa valtaosa tapauksista liittyy ennen vuotta 1991 saatuun verensiirtoon tai suonensisäisten huumeiden käyttöön.

Tartunnan saaneista 60–80 % jää pysyvästi viruksen kantajiksi. 20 vuotta infektion jälkeen 20–30 % kantajista on saanut maksakirroosin, 5–10 %:lla maksasairaus on loppuvaiheessa ja 4–8 % on jo kuollut maksasairauteen. Kirroosipotilailla 5 vuoden riski sairastua maksan vajaatoimintaan on 15–20 % ja hepatosellulaariseen karsinoomaan 10 %.

Hoidolla tavoitellaan pitkäkestoista virologista vastetta, jolloin viruspitoisuus on mittaamattomissa 24 viikkoa hoidon päättymisestä. Komplikaatioita ja syöpäriskiä hoito ei kuitenkaan täysin poista silloin, kun merkittävä maksavaurio on jo ehtinyt syntyä.

Viimeisten 15 vuoden aikana C-hepatiitin hoito on kehittynyt interferonihoidosta nykyiseen pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmään. Genotyypille 1 pelkällä interferonilla saatiin 10 % virologinen vaste, jota yhdistelmähoidot paransivat nykyiselle 40–50 % tasolle. Genotyyppien 2 ja 3 vaste nykyiselle yhdistelmähoidolle on noin 70–80 %.

Telapreviiri on tarkoitettu genotyypin 1 aiheuttaman kroonisen C-hepatiitin hoitoon potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa. Lääke on tarkoitettu myös potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet alfainterferonihoitoa yksinään tai yhdistelmänä ribaviriinin kanssa. Telapreviiria voidaan käyttää potilaille, joiden tauti on uusiutunut, joiden hoitovaste on ollut osittainen tai jotka eivät ole saaneet vastetta hoitoon.

Lääkettä annostellaan kaksi 375 mg:n tablettia suun kautta 8 tunnin välein ruokailun yhteydessä, joten vuorokausiannos on 6 tablettia eli 2250 mg. Lääke annetaan yhdistelmänä ribaviriinin ja joko pegyloidun alfainterferoni-2a:n tai -2b:n kanssa.

Farmakologia

Telapreviirin vaikutusmekanismi perustuu C-hepatiittiviruksen replikaatiolle välttämättömän HCV NS3•4A -seriiniproteaasin estoon. Ruokailu parantaa lääkkeen imeytymistä merkittävästi. Noin 59–76 % telapreviiristä sitoutuu plasman proteiineihin.

Telapreviiri metaboloituu maksassa hydrolysoitumalla, pelkistymällä ja oksidaation kautta. Otetusta lääkkeestä 82 % erittyy ulosteeseen, loput uloshengitysilmaan ja virtsaan. Telapreviirin

maksametabolia on CYP3A-välitteistä, ja telapreviiri on P-glykoproteiinin substraatti. Lääkkeellä voi siis olla yhteisvaikutuksia monien CYP3A-entsyymiä tai P-glykoproteiinia indusoivien tai estävien lääkeaineiden kanssa.

Teho

Telapreviirin tehoa ja turvallisuutta on arvioitu kolmessa vaiheen 3 tutkimuksessa. Tutkimuksiin osallistuneilla oli kompensoitunut maksasairaus, mitattava HCV RNA -pitoisuus ja krooniseen C-hepatiittiin sopiva maksan histopatologia.

Tutkimus 108 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmillä toteutettu lumelääkekontrolloitu tutkimus potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa. Telapreviiri-ryhmien potilaista pitkäkestoisen virologisen vasteen sai 79 % ja tavanomaista hoitoa saaneista potilaista 46 %.

Tutkimus 111 oli satunnaistettu, avoin tutkimus aiemmin hoitamattomilla potilailla. Siinä verrattiin pitkäkestoisen virologisen vasteen esiintyvyyttä potilailla, joiden HCV RNA -pitoisuus oli havaitsemisrajan alapuolella viikoilla 4 ja 12 ja jotka saivat telapreviiri-hoitoa 12 viikon ajan yhdistelmänä pegyloidun alfainterferoni-2a:n ja ribaviriinin kanssa, joita puolestaan annettiin joko 24 viikon tai 48 viikon ajan. Potilailla, joiden HCV RNA -pitoisuus oli havaitsemisrajan alapuolella viikoilla 4 ja 12, ei todettu lisähyötyä pegyloidun alfainterferoni-2a:n ja ribaviriinin käytön jatkamisesta pidempään kuin 48 viikkoa (pitkäkestoisen virologisen vasteen ero 2 %; 95 % LV: -4–8 %).

Tutkimus C216 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu tutkimus potilailla, jotka eivät saaneet pitkäkestoista virologista vastetta aiempaan hoitoon pegyloidulla alfainterferoni-2a:lla tai -2b:llä ja ribaviriinilla. Tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, joiden tauti oli aiemmin uusiutunut tai joilla ei aiemmin ollut saavutettu hoitovastetta. Telapreviiri-ryhmässä pitkäkestoisen virologisen vasteen saavutti 88 % (124/141) potilaista, joilla oli aiemmin esiintynyt relapsi, 56 % (27/48) potilaista, joilla oli aiemmin ollut osittainen vaste, ja 33 % (25/75) potilaista, jotka eivät olleet aiemmin saaneet lainkaan vastetta.

Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa telapreviiria saaneiden yleisimmät haittavaikutukset olivat anemia, ihottuma, kutina, pahoinvointi ja ripuli (esiintyvyyks $\geq 5,0$ %). Vaikea-asteisia, yli 1 %:lla potilaista ilmenneitä haittoja olivat anemia, ihottuma, trombosytopenia, lymfopenia, kutina ja pahoinvointi.

Vaikeat ihottumat olivat pääasiassa eksemaattisia, kutisevia ja kattoivat jopa yli 50 % kehon pinta-alasta. Niitä esiintyi 4,8 %:lla telapreviiri-yhdistelmähoitoa saaneista verrattuna 0,4 % potilaista, jotka saivat tavanomaista hoitoa. Ihottuman vuoksi hoidon lopetti 2,6 % telapreviiria saaneista, muttei yksikään tavanomaista hoitoa saaneista potilaista.

Anemian esiintyvyys ja vaikeusaste lisääntyivät kliinisissä tutkimuksissa yhdistelmähoidon yhteydessä verrattuna pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin käyttöön. Alle 100 g/l hemoglobiinipitoisuuksia havaittiin 34 %:lla telapreviiri-yhdistelmähoitoa saaneista potilaista ja 14 %:lla pegyloitua alfainterferonia ja ribaviriinia saaneista potilaista. Hemoglobiinipitoisuus pienenee neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana ja on pienimmillään hoitojakson lopussa. Pitoisuudet korjautuvat vähitellen hoidon päättymisen jälkeen.

Pohdinta

Vakiintuneeseen yhdistelmähoitoon lisätynä telapreviiri tarjoaa merkittävän mahdollisuuden tehostaa C-hepatiitin hoitoa ja parantaa potilaiden pitkäaikaisennustetta. Pitkäkestoinen virologinen vaste pysäyttää maksavaurion etenemisen, mutta ei korjaa jo syntyneitä vaurioita. Hoidon vakavimmat haitat liittyvät ihoreaktioihin ja anemiaan, joiden mahdollisuudesta on kerrottava potilaalle ennen hoidon aloittamista. Nyky-ymmärryksen mukaan pitkäkestoisen virologisen vasteen saavutettuaan alle 1 % potilaista saa relapsin.



Kari S. Lankinen

LT
Ylilääkäri, Fimea

LISÄÄ AIHEESTA

HYVÄ TIETÄÄ

- Incivo-lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviontilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä "Search for medicines" -toimintoa. Tieteellinen arviointi löytyy välilehdestä "Assessment history" ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdestä "Product information".