

## Apremilasti

Otezla 10 mg, 20 mg ja 30 mg tabletti, kalvopäällysteinen, Celgene Europe Ltd

**Ihopsoriaasi ja nivelpsoriaasi ovat ihoon ja niveliin kohdistuvia kroonisia tulehduksellisia tauteja. Otezla on suun kautta otettava immunosuppressiivinen lääke. Se on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean läiskäpsoriaasin sekä aktiivisen nivelpsoriaasin hoitoon potilailla, joilla ei ole saatu vastetta tavanomaisilla systeemisillä hoidoilla.**

Ihopsoriaasia sairastaa yli 2 % suomalaisista. Noin joka viidennen tauti on asteeltaan keskivaikea tai vaikea, ja vähintään joka viidennellä on lisäksi nivelpsoriaasi. Mitä vaikeampi ihosairaus on, sitä useammin siihen liittyy niveloireita.

Ihopsoriaasin ensisijaisia hoitoja ovat paikallishoidot ja UV-valohoidot. Jos niistä ei ole apua, käytetään sisäisiä lääkkeitä, kuten metotreksaattia, siklosporiinia ja A-vitamiinijohdos asitretiiniä. Nivelpsoriaasin hoitoon voidaan käyttää metotreksaattia tai muita reumalääkkeitä (disease-modifying antirheumatic drug, DMARD). Jos nämä hoidot ovat olleet tehottomia, aiheuttaneet merkittäviä haittoja tai ovat vasta-aiheisia, tulee pohdittavaksi biologisen lääkkeen aloittaminen.

Psoriaasin hoitoon tarkoitettuja biologisia lääkkeitä ovat TNF-alfan estäjät adalimumabi, etanersepti ja infliksimabi, interleukiini (IL-) 12/23:n estäjä ustekinumabi sekä IL-17A:n estäjä sekukinumabi. Nivelpsoriaasiin hoitoon voidaan käyttää edellä mainittujen TNF-alfan estäjien lisäksi samaan ryhmään kuuluvia sertolitsumabipegolia ja golimumabia, sekä ustekinumabia. Sekukinumabia tutkitaan nivelpsoriaasin hoitoon.

Apremilastia sisältävä Otezla-valmiste on pienimolekyylinen, suun kautta otettava immunosuppressiivinen lääke. Se on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean kroonisen läiskäpsoriaasin hoitoon aikuisille potilaille, jotka eivät ole saaneet vastetta muihin systeemisiin hoitoihin (ml. siklosporiini, metotreksaatti tai psoraleenin ja ultravioletti-A-säteilyn yhdistelmä), joille nämä hoidot ovat vasta-aiheisia tai jotka eivät ole sietäneet tällaisia hoitoja.

Otezla on tarkoitettu myös joko yksinään tai yhdistelmänä tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD) kanssa aikuispotilaiden aktiivisen nivelpsoriaasin hoitoon, jos vaste aiempaan DMARD-hoitoon ei ole ollut riittävä tai jos potilas ei ole sietänyt aiempaa DMARD-hoitoa.

Otezla-hoidon saa aloittaa erikoislääkäri, jolla on kokemusta psoriaasin tai nivelpsoriaasin diagnosoinnista ja hoidosta. Suositeltava annos on 30 mg suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa noin 12 tunnin välein ilman ruokaan liittyviä rajoituksia. Annos titrataan valmisteyhteenvedon ohjeen mukaisesti aloittamalla 10 mg:n aamuannoksesta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien apremilastiannos on 30 mg kerran vuorokaudessa.

Selvimmän paranemista todetaan ensimmäisen 24 hoitoviikon aikana. Jos hoidosta ei ole 24 viikon jälkeen havaittu hyötyä, tulee harkita sen lopettamista. Yli 52 viikkoa kestäneestä hoidosta ei ole kliinistä kokemusta.

Raskaus on Otezla-hoidon vasta-aihe, ja sen mahdollisuus on suljettava pois ennen kuin hoito voidaan aloittaa. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisyä raskauden välttämiseksi hoidon aikana. Apremilastia ei myöskään saa käyttää rintaruokinnan aikana.

### Farmakologia

Apremilasti on suun kautta otettava pienimolekyylinen fosfodiesteriini 4:n (PDE4:n) estäjä. Se toimii solunsisäisesti muuntamalla tulehdusta edistävien ja estävien välittäjäaineiden verkostoa. PDE4:n estäminen suurentaa solun sisäistä cAMP-pitoisuutta, mikä vaikuttaa iho- ja nivelpsoriaasiin osallistuvien tulehdusytokiinien (mm. tulehdusta lisäävät TNF-alfa, IL-23 ja IL-17 ja tulehdusta vähentävä IL-10) ilmenemiseen.

CYP3A4-entsyymiin voimakkaan indusoijan rifampisiinin samanaikainen antaminen vähensi systeemistä altistusta apremilastille (AUC-arvo pieneni n. 72 %), mikä saattaa johtaa apremilastin tehon häviämiseen. Siksi voimakkaiden CYP3A4-estäjien käyttöä samanaikaisesti apremilastin kanssa ei suositella. Ketokonatsolin ja apremilastin välillä ei havaittu kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta, joten apremilastia voidaan antaa samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4-estäjien kanssa.

Nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla ei havaittu farmakokineettisiä lääketyhteisvaikutuksia apremilastin ja metotreksaatin välillä, ja apremilastia voidaan käyttää samanaikaisesti metotreksaatin kanssa.

### Teho

Apremilastin tehoa ihopsoriaasissa tutkittiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoisokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (ESTEEM 1 ja 2). Tutkimuksiin otettiin 1 257 potilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea läiskäpsoriaasi. Tutkimusten koeasetelmat olivat samankaltaiset ensimmäisten 32 viikon aikana. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan ensin 16 viikon ajan joko 30 mg apremilastia kahdesti vuorokaudessa tai lumetta, minkä jälkeen kaikki potilaat saivat 30 mg apremilastia kahdesti vuorokaudessa viikkoina 16–32. Viikoilla 32–52 potilaat, jotka olivat saaneet alusta lähtien apremilastia ja saavuttivat tietyn PASI-vasteen (PASI on psoriaasin laajuutta ja vaikeusastetta kuvaava indeksi) satunnaistettiin uudelleen saamaan apremilastia tai lumetta. Muut potilaat jatkoivat apremilastihoitoa.

Tutkimusten ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat PASI-75-vasteen (PASI-pisteet pienentyneet vähintään 75 %) viikolla 16. ESTEEM 1 -tutkimuksessa tuon vasteen saavutti apremilastia saaneista 33,1 % ja lumetta saaneista 5,3 %, ja ESTEEM 2 -tutkimuksessa vastaavat osuudet olivat 28,8 % ja 5,8 % (molemmissa p < 0,0001).

Apremilastin tehoa nivelpsoriaasissa tutkittiin kolmessa koeasetelmaltaan samankaltaisessa satunnaistetussa, kaksoisokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (PALACE 1–3). Tutkimuksiin otettiin 1 493 potilasta, joilla oli aktiivinen psoriaasiartriitti (vähintään kolme turvonnutta niveltä ja vähintään kolme arkaa niveltä) aiemmasta tavanomaisesta tai biologisesta DMARD-hoidosta huolimatta. Apremilastia annettiin yksinään (35 %) tai yhdistelmänä muun perinteisen DMARD-lääkkeen kanssa (65 %; metotreksaatti, sulfasalatsiini tai leflunomidi). Potilaat satunnaistettiin saamaan lumelääkettä, 20 mg apremilastia tai 30 mg apremilastia kahdesti vuorokaudessa. Lumetta saaneet potilaat, jotka eivät reagoineet hoitoon, satunnaistettiin viikolla 16 uudelleen suhteessa 1:1 saamaan sokkoutetusti joko 20 mg tai 30 mg apremilastia kahdesti vuorokaudessa. Viikolla 24 myös kaikki loput lumelääkepotilaat siirtyivät apremilastin käyttöön.

Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden prosenttiosuus, jotka olivat saavuttaneet ACR20-vasteen (20 % paraneminen American College of Rheumatology -vastekriteereillä) viikolla 16. Kolmen tutkimuksen yhteisanalysissä apremilastia 30 mg kahdesti vuorokaudessa saaneista potilaista (n = 497) 37,0 % ja lumetta saaneista potilaista (n = 496) 18,8 % sai ACR20-vasteen (p ≤ 0,001). Suuremmalla 30 mg:n annoksella oli jonkin verran parempi vaste kuin 20 mg:n annoksella, joten se hyväksyttiin hoitoannokseksi myös nivelpsoriaasissa.

### Haittavaikutukset

Vaiheen III tutkimuksissa yleisimmät haittavaikutukset olivat maha-suolikanavan häiriöt, mukaan lukien ripuli (15,7 %) ja pahoinvointi (13,9 %), jotka olivat enimmäkseen lieviä tai keskivaikeita. Oireet ilmaantuivat yleensä 2 ensimmäisen hoitoviikon aikana ja hävisivät yleensä 4 viikon kuluessa. Muita yleisimpiä haittoja olivat ylähengitystieinfektiot (8,4 %), päänsärky (7,9 %) ja jännityspäänsärky (7,2 %).

Apremilastihoitoa saaneiden paino laski tutkimuksissa keskimäärin 1,99 kg, mutta sillä ei ollut selkeitä kliinisiä seurauksia. Jos potilas on alipainoinen hoitoa aloittaessa, pitää hänen painoaan tarkkailla säännöllisesti. Myös masennusta oli apremilastiryhmässä hiukan enemmän kuin lumeryhmässä (1,2 % vs 0,5 %).

### Pohdinta

Apremilastin teho ihopsoriaasin hoidossa vaikuttaa olevan lähes metotreksaatin tasoa, mutta se on selvästi huonompi kuin tehokkaimmilla biologisilla lääkkeillä. Myös nivelpsoriaasissa biologiset lääkkeet vaikuttavat tehokkaammilta. Arviointia vaikeuttaa kliinisten tehotutkimusten aktiiviverroin puute: kaikissa vertailu oli tehty vain lumeeseen nähden.

Apremilastin turvallisuusprofiili vaikuttaa kuitenkin hyvältä. Maha-suolikanavan haittavaikutukset painottuvat hoidon aloitukseen, ja esimerkiksi infektioiden ja maligniteettien riski ei lisääntynyt vuoden kestoisissa tutkimuksissa. Näiden osalta saadaan jatkossa lisätietoa meneillään olevista jatkotutkimuksista sekä rekisteritutkimuksista. Hoidolla ei myöskään ollut vaikutusta laboratoriotutkimuksiin, kuten verenkuvaan ja maksa-arvoihin, eikä rutiininomainen laboratoriotutkimuseuranta ole tarpeen. Siten apremilastihoito saattaa sopia esimerkiksi niille potilaille, joille metotreksaattia ei voi käyttää. Muita etuja ovat tablettimuoto ja käyttöaihe sekä iho- että nivelpsoriaasiin.

Apremilasti on hyväksytty molemmissa käyttöaiheissaan niin sanottuun toisen linjan hoitoon, joten se on uusi vaihtoehto tavanomaisten systeemisten hoitojen ja biologisten lääkkeiden välille tai joissakin tapauksissa biologisten lääkkeiden sijaan. Kohderyhmä ja käyttölaajuus riippuvat myös apremilastille myönnettävästä korvattavuudesta. Asema iho- ja nivelpsoriaasin hoidossa tulee jatkossa selkiintymään kliinisen käyttökokemuksen lisääntyessä.

Kristiina Airola  
LT, ihotautilien ja allergologian  
erikoislääkäri  
Ylläkäri, Fimea

Annika Kalliokoski  
LKT, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon  
erikoislääkäri  
Ylläkäri, Fimea

Artikkeli on kirjoitettu 24.6.2015 ja julkaistu Sic!-verkkolehdestä 2.7.2015.

Takaisin

### HYVÄ TIETÄÄ

Otezla-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 15.1.2015.

Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi on välilehdellä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdellä Product information.

Valmisteyhteenvetoon on linkki myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi): Lääketieto > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan.

### KIRJALLISUUTTA

Airola K, Mälkönen T. Parempaa hoitoa psoriaasiin. Sic! 2014; 4(2): 16–7.

Mälkönen T. Uudet biologiset lääkkeet tulehdussellisten ihosairauksien hoidossa. Duodecim 2014; 130: 627–34.

Mälkönen T. Uusia vaihtoehtoja psoriaasin lääkehoitoon. Suom Lääkäri 2015; 25: 1834–7.

Psoriaasi. Käypä hoito -suositus (iho ja nivelet; päivitetty 26.6.2012). [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)