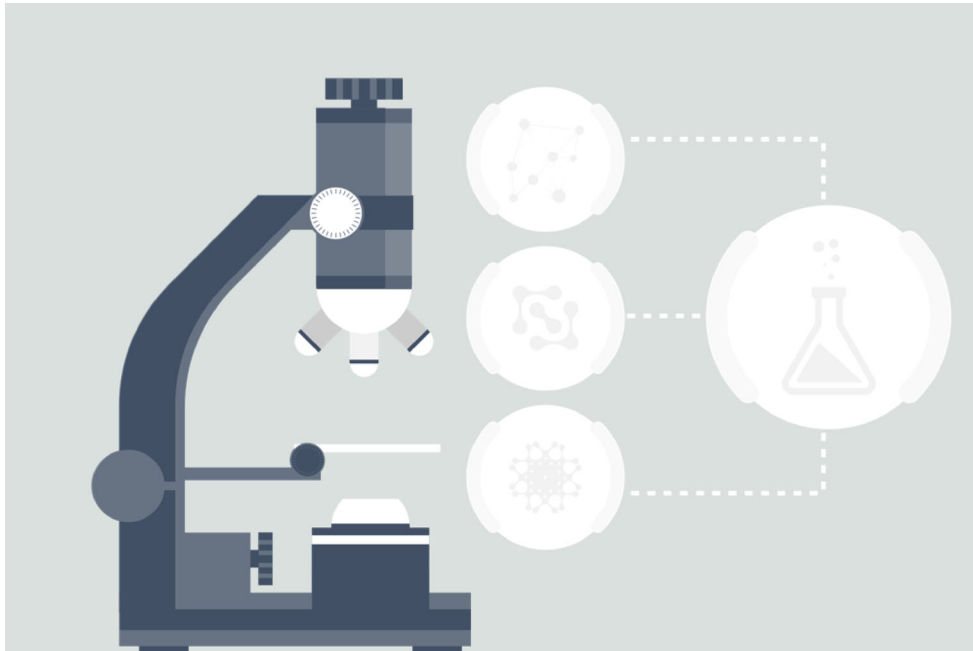


Romosotsumabi

Eeva Sofia Leinonen / Kirjoitettu 25.3.2020 / Julkaistu 3.4.2020



Evenity 105 mg injektioneste, liuos, esitötetty kynä ja esitötetty ruisku, UCB Pharma SA

Romosotsumabi on tarkoitettu vaikean osteoporoosin hoitoon vaihdevuodet ohittaneille naisille, joilla on suuri luunmurtumariski.

Suomessa arvioidaan tapahtuvan vuosittain 30 000–40 000 luunmurtumaa, joiden taustalla on luuston haurastuminen. Iän karttuessa murtumavaara kasvaa eksponentiaalisesti. Henkilöllä, jolla on ollut osteoporoottinen luunmurtuma, on 2–4-kertainen riski saada uusi murtuma verrattuna muuhun väestöön. Arviolta kaksi viidestä vaihdevuosi-ikä ohittaneesta naisesta saa loppuelämänsä aikana joko ranne-, nikama- tai lonkkamurtuman.

Farmakologia

Romosotsumabi on humanisoitu monoklonaalinen IgG2-vasta-aine, jonka vaikutusmekanismi on erilainen kuin muilla osteoporoosilääkkeillä. Se sitoo sklerostiinia, joka on pieni proteiini, jota luusolut ilmentävät. Normaalisti sklerostiinin sitoutuminen osteoblasteihin estää luunmuodostusta, mutta kun romosotsumabi sitoo sklerostiinia itseensä, sen toiminta estyy. Tällöin luun pintasolut aktivoituvat, osteoblastien määrä ja niiden luunmuodostus lisääntyy, ja osteoprogenitorisoluja rekrytoidaan luunmuodostusta varten.

Lisäksi romosotsumabi muuttaa luuta hajottavien osteoklastien säätelytekijöiden ilmentymistä ja vähentää siten luun hajoamista. Nämä luunmuodostusta lisäävät ja luun hajoamista vähentävät vaikutukset johtavat sekä hohkaluun että kuoriluun massan nopeaan kasvuun, korjaavat luun rakennetta ja vahvistavat sitä.

Romosotsumabin vaikutus näkyy laboratorioskokeissa kahdessa viikossa anabolisen luumerkkiaineen P1NP:n pitoisuuden suurenemisena ja luun hajoamista mittaavan tyypin 1 kollageenin C-telopeptidin (CTX) pitoisuuden pienenemisena. Hoidon jatkuessa P1NP- ja CTX-arvot normalisoituivat, ja 12 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen ne olivat jokseenkin lähtötasolla.

Teho murtumien ilmaantuvuuteen

Romosotsumabilla tehtiin kaksi vertailututkimusta vaihdevuosien jälkeistä luukatoa sairastaville 55–90-vuotiaille naisille. Toisessa verrattiin romosotsumabia lumelääkkeeseen ja toisessa alendronaattiin. Lisäksi lääkkeellä tehtiin annosmääritystutkimus, ns. bridging-tutkimus osteoporoottisille miehille, sekä tutkimus, jossa aiemmin bisfosfonaattilääkitystä saaneet naiset satunnaistettiin saamaan joko teriparatidia tai romosotsumabia 12 kuukauden ajaksi. Tämän tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli luustontiheyden muutos.

Lumekontrolloituun FRAME-tutkimukseen osallistui 7 180 naista, joista 40,8 %:lla oli vaikea osteoporoosi eli osteoporoottisen luuntiheyden lisäksi myös aiempi luunmurtuma.

Potilaat saivat seulonnan ja satunnaistamisen jälkeen sokkoutetusti 12 kuukauden ajan kerran kuukaudessa ihon alle joko lumelääkettä tai 210 mg romosotsumabia. Tämän jälkeen kaikille potilaille annettiin 60 mg denosumabia puolivuositain. Ensisijainen päätetapahtuma-analyysi tehtiin 24 kuukauden kohdalla, jonka jälkeen denosumabihoitoa jatkettiin vielä 12 kuukauden ajan.

FRAME-tutkimuksessa uusia nikamamurtumia saaneiden potilaiden osuus oli 12 kuukauden kohdalla lumeryhmässä 1,8 % ja romosotsumabiryhmässä 0,5 %, ja 24 kuukauden kohdalla eli 12 kuukauden denosumabihoiton jälkeen 2,5 % lumeryhmässä ja 0,6 % romosotsumabiryhmässä. Suhteellinen riski pieneni romosotsumabilla 75 % (95 % CI: 60, 84), ja absoluuttinen vähenemä oli 1,89 % (NNT = 53). Ryhmien välinen ero oli erittäin merkitsevä sekä 12 että 24 kuukauden kohdalla.

Alendronaatilla tehtyyn ARCH-vertailututkimukseen osallistui 4 093 naispotilasta, joiden luusto oli hauraampaa kuin FRAME-tutkimuksen potilailla. Lähtötilanteessa heidän lannerangan luuntiheyden T-lukunsa oli keskimäärin $-2,96$ ja reisiluun koko yläosan $-2,80$. Naisista 99,0 %:lla oli aiempi osteoporoottinen luunmurtuma ja 96,1 %:lla oli tutkimuksen alkaessa nikamamurtuma. Tutkimukseen otettiin naisia, joiden reisiluun yläosan luuntiheyden T-luku oli $\leq -2,50$, ja joilla oli ollut 3–24 kuukautta ennen satunnaistamista vähintään yksi nikamamurtuma. Vaihtoehtoisesti naisten luuntiheyden T-luku oli $\leq -2,00$, ja heillä oli ollut vähintään kaksi nikamamurtumaa tai reisiluun yläosan murtuma.

Naiset saivat koko tutkimuksen ajan päivittäin kalsium- ja D-vitamiinilisää ja 12 kuukauden ajan sokkoutetusti joko kuukausittaisen romosotsumabi-injektion ihon alle ja lumetabletteja viikoittain tai lumeinjektioita ja alendronaattitabletteja. Tämän jälkeen alkuperäinen sokkoutus säilytettiin, ja kaikki potilaat saivat 12 kuukauden ajan alendronaattia viikoittain.

Tutkimuksen kesto oli sidoksissa päätetapahtumien ilmaantumiseen. 24 kuukauden kohdalla tehdyssä analyysissä uusia nikamamurtumia saaneiden potilaiden osuus oli alendronaattiryhmässä 8,0 % ja romosotsumabiryhmässä 4,1 %. Ensisijaisen analyysijakson lopussa, eli keskimäärin 2,7 vuoden hoitajakson jälkeen, kliinisiä murtumia (nikamanulkoiset murtumat ja oireiset nikamamurtumat) oli tullut 464, ja niitä saaneiden osuus oli alendronaattiryhmässä 13,0 % ja romosotsumabiryhmässä 9,7 %. Molemmat ensisijaiset päätetapahtumat, eli uudet nikamamurtumat ja kliiniset murtumat, osoittivat romosotsumabin olevan alendronaattia merkitsevästi parempi.

Miehillä tehdyssä tutkimuksessa verrattiin 12 kuukauden romosotsumabihoitoa lumelääkkeeseen, ja tutkimuksen tuloksia verrattiin FRAME- ja ARCH-tutkimusten yhdistettyyn analyysiin. Luustontiheyden suureneminen oli miehillä koko reisiluun yläosassa noin puolet vähäisempää kuin naisilla, joten perusteita käyttöaiheeseen miesten osteoporoosin hoidossa ei katsottu olevan.

Vuoden pituisessa tutkimuksessa puolestaan verrattiin romosotsumabia teriparatidiin edeltävästi bisfosfonaateilla hoidetuilla naispotilailla. Tässä tutkimuksessa romosotsumabi osoittautui tehokkaammaksi. Tosin edeltävän bisfosfonaattihoidon tiedetään heikentävän teriparatidin tehoa, mikä saattoi vaikuttaa tuloksiin.

Haittavaikutukset

Romosotsumabin kliiniseen tutkimusohjelmaan kuului 19 tutkimusta, joissa 11 533 potilasta sai ainakin yhden annoksen romosotsumabia tai lumelääkettä. Hoidon yleisimpiä haittavaikutuksia olivat nasofaryngiitti (13,6 %) ja nivelkipu (12,4 %). Yliherkkyysoireita ilmeni 6,7 %:lla ja hypokalsemiaa 0,4 %:lla romosotsumabihoitoa saaneista potilaista. Samoin kuin

bisfosfonaateilla, romosotsumabihoidon harvinaisena haittana raportoitiin leuan osteonekroosia ja epätyypillisiä reisuun murtumia.

Vaihdevuodet ohittaneille naisille tehdyissä tutkimuksissa kuolemaan johtaneita haittatapahtumia oli enemmän romosotsumabia kuin muita lääkkeitä saaneilla. Ero johtui pääosin sydän- ja verisuonitautitapahtumista ja syövästä. ARCH-tutkimuksessa 41 naista (2,0 %) romosotsumabiryhmästä ja 22 (1,1 %) alendronaattiryhmästä joko menehtyi sydän- tai verisuonisairauteen, sai sydäninfarktin tai aivohalvauksen. FRAME-tutkimuksessa riski oli romosotsumabilla vain 1,1-kertainen lumelääkkeeseen verrattuna, mutta tutkimukseen osallistuneet naiset olivat yleisesti terveempiä kuin ARCH-tutkimuksessa. Teriparatiditutkimuksessa havaittiin sydän- ja verisuonitapahtumia 2,3 %:lla romosotsumabiryhmässä ja 0.9 %:lla teriparatidiryhmässä, ja miehillä tehdyssä lumekontrolloidussa tutkimuksessa näiden riski romosotsumabilla oli 1,6-kertainen.

Romosotsumabia saaneilla potilailla sydän- ja verisuonihaittoja esiintyi erityisesti ensimmäisen vuoden aikana, minkä jälkeen ne vähenivät. Alendronaattia saaneilla haittatapahtumat lisääntyivät tutkimuksen aikana, mihin saattoi vaikuttaa muun muassa iän karttuminen. Lisäanalyysien perusteella sydän- ja verisuonitapahtumat ilmaantuivat ennen kaikkea niille potilaille, joilla oli jo edeltävästi sydän- tai verisuonisairaus, ja kun nämä suljettiin pois analyysistä, lisäriski romosotsumabilla oli hyvin vähäinen. Toistaiseksi ei tiedetä, miksi romosotsumabi lisää päätetapahtumien vaaraa sydän- ja verisuonisairailla henkilöillä.

Pohdinta

Romosotsumabi on uusi, tehokas osteoporoosilääke vaihdevuosi-ikä ohittaneille osteoporoottisia murtumia jo kokeneille naisille. Miehillä ei myönnetty käyttöaihetta osteoporoosin hoitoon, koska teho ei ollut heillä yhtä hyvä, ja lääkkeen käyttöön liittyy suurentunut sydän- ja verisuonitautien ja niihin liittyvän kuoleman vaara.

Romosotsumabihoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on ollut sydäninfarkti tai aivohalvaus. Sen käyttöä harkittaessa on otettava huomioon potilaan luunmurtumariski seuraavan vuoden aikana sekä sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijät.

Romosotsumabin suositeltu annos on kaksi ihon alle annettavaa 105 mg:n injeksiota kerran kuukaudessa 12 kuukauden ajan, minkä jälkeen suositellaan siirtymistä luun hajoamista estävään hoitoon. Romosotsumabilla on määräämisehto, jonka mukaan hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta osteoporoosin hoidosta.



Eeva Sofia Leinonen

LT, sisätautien erikoislääkäri, diabeteksen hoidon erikoispätevyys
Yliääkäri, Fimea

LISÄÄ AIHEESTA

HYVÄ TIETÄÄ

Eventy-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan EU:ssa 9.12.2019. Lääke ei ole vielä kaupan Suomessa (tilanne 18.3.2020).

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.

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

Lääkevalmisteen myyntiluvan haltija päättää, milloin valmiste tuodaan Suomeen kauppaan.