

Mepolizumab (Nucala) – nowe możliwości terapii biologicznej astmy

Mepolizumab (Nucala) – new opportunities in biological asthma therapy

MATEUSZ ŁUKASZYK¹, RÓŻA WIŚNIEWSKA², ANNA BODZENTA-ŁUKASZYK¹

¹ Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

² Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Streszczenie

Mepolizumab (Nucala) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko IL-5, która odgrywa istotną rolę w procesie zapalnym w drogach oddechowych u chorych na astmę. Lek ten charakteryzuje się wysokim powinowactwem i swoistością do tej interleukiny. Hamuje przyłączanie IL-5 do podjednostki alfa receptora znajdującego się na powierzchni eozynofików. Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych II i III fazy u pacjentów z astmą potwierdziły przydatność i skuteczność terapii przeciwciałem monoklonalnym, szczególnie u chorych z częstymi zaostrzeniami i eozynofilią. W roku 2015 zarejestrowano mepolizumab (Nucala) na terenie Unii Europejskiej i w Polsce do leczenia astmy ciężkiej o fenotypie eozynofilowym. Standardy diagnostyki i leczenia astmy, opublikowane w roku 2016 (GINA 2016), wskazały terapię tym lekiem w 5-tym stopniu leczenia jako lek dodany do wysokich dawek steroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi β2-agonistami (LABA).

Słowa kluczowe: mepolizumab, leczenie biologiczne, astma ciężka

Summary

Mepolizumab (Nucala) is a humanized monoclonal antibody against IL-5, which plays a significant role in inflammation in the airways of asthmatic patients. This drug has a high affinity and specificity to this interleukin. It inhibits the attachment of IL-5 receptor alpha subunit on the surface of eosinophils. The results of the clinical phase II and III in asthma patients confirmed the usefulness and efficacy of monoclonal antibody therapy, especially for patients with frequent exacerbations and eosinophilia. In 2015, mepolizumab (Nucala) was registered in the European Union and in Poland for the treatment of severe eosinophilic asthma. The standards of diagnosis and treatment of asthma, published in 2016 (GINA 2016), placed this therapy in this 5th-stage as an add-on drug to the high-dose inhaled corticosteroids in combination with long acting β2-agonist (LABA).

Keywords: mepolizumab, biological therapy, severe asthma

© *Alergia Astma Immunologia* 2016, 21 (1): 49-51

www.alergia-astma-immunologia.pl

Przyjęto do druku: marzec 2016

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Prof. dr hab. n. med. Anna Bodzenta-Łukaszyk

Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a, 15-276 Białystok

e-mail: abodzentalukaszyk@gmail.com

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną układu oddechowego. W patogenezę zjawisk zapalnych zaangażowanych jest wiele komórek oraz mediatorów przez nie uwalnianych [1]. Interleukina 5 (IL-5) jest cytokiną typu Th2, odgrywającą istotną rolę w procesie zapalnym w drogach oddechowych u chorych na astmę. Należy do głównych hematopoetycznych czynników wzrostu i odpowiada za migrację eozynofików do miejsc reakcji alergicznej oraz ich wzrost, różnicowanie, dojrzewanie, aktywację i przeżywalność [2]. Napływ eozynofików oraz ich aktywacja w błonie śluzowej oskrzeli to charakterystyczne patomorfologiczne cechy astmy. Stosowanie glikokortykosteroidów wziewnych u chorych na astmę zmniejsza eozynofilię w drogach oddechowych, ale u około 50% pacjentów, szczególnie z astmą ciężką, obserwuje się nadal przetrwałe zapalenie eozynofilowe [3]. Badania kliniczne II i III fazy wykazały, że humanizowane przeciwciałem monoklonalnym skierowane przeciwko IL-5 (mepolizumab), podane dożylnie, wywołuje spadek liczby eozynofików we krwi obwodowej, poprawę kontroli choroby i warto-

ści spirometrycznych oraz zmniejszenie częstości zaostrzeń w grupie chorych na astmę w porównaniu z grupą chorych otrzymujących placebo [4,5]. W roku 2015 (data rejestracji: 02.12.2015) zarejestrowano mepolizumab (Nucala) na terenie Unii Europejskiej i w Polsce do leczenia astmy ciężkiej o fenotypie eozynofilowym. Standardy diagnostyki i leczenia astmy opublikowane w roku 2016 (GINA 2016) wskazały terapię tym lekiem w 5-tym stopniu leczenia jako lek dodany do wysokich dawek steroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi β2-agonistami (LABA) [6].

Mepolizumab (Nucala) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG1, kappa) skierowanym przeciwko ludzkiej IL-5. Charakteryzuje się wysokim powinowactwem i swoistością do tej interleukiny. Mepolizumab hamuje aktywność biologiczną IL-5 w stężeniach nanomolarnych, blokując wiązanie się IL-5 z łańcuchem alfa kompleksu receptora IL-5 znajdującego się na powierzchni eozynofików [7]. W badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów z astmą dotyczących farmakodynamiki leku, wykazano, że po podaniu

podskórnym mepolizumabu w dawkach od 12,5 do 250 mg lub 75 mg dożylnie co 4 tygodnie przez 12 tygodni, liczba eozynofiliów we krwi obwodowej istotnie się zmniejszyła w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo [8]. Mepolizumab podawany dożylnie w dawce 750 mg co 4 tygodnie przez 3 miesiące u pacjentów z astmą łagodną, istotnie statystycznie obniżał liczbę eozynofiliów we krwi obwodowej, drogach oddechowych i szpiku (odpowiednio 100, 55 i 52% w stosunku do wartości wyjściowych) [9].

Wyniki przeprowadzonych badań dotyczących właściwości farmakokinetycznych mepolizumabu wykazały, że po podaniu podskórnym zdrowym ochotnikom lub pacjentom z astmą, lek był wolno wchłaniany – T_{max} od 4 do 8 dni. Po jednokrotnym podaniu podskórnym w brzuchu, udo lub ramię zdrowym ochotnikom, całkowita biodostępność mepolizumabu wynosiła odpowiednio 64,71% i 75%. U pacjentów z astmą całkowita biodostępność mepolizumabu podawanego podskórnym w ramię wahała się od 74% do 80%. Po jednokrotnym podaniu dożylnym u pacjentów z astmą średnia objętość dystrybucji leków wynosiła od 55 do 85 ml/kg. Mepolizumab podobnie jak inne immunoglobuliny, rozkładany jest przez enzymy proteolityczne rozmieszczone w całym organizmie. Podskórnym podany lek charakteryzował się średnim okresem półtrwania ($t_{1/2}$) od 16 do 22 dni. Natomiast klirens ogólnoustrojowy mepolizumabu wynosił 3,2 ml/dobę/kg. Badania populacyjne dotyczące wieku, rasy i płci nie wykazały istotnych różnic dotyczących właściwości farmakokinetycznych ocenianego leku [10]. Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek i wątroby na farmakokinetykę mepolizumabu uwzględniając dane, że lek nie wydala się przez nerki i nie podlega metabolizmowi w wątrobie. Również nie przeprowadzono badań dotyczących genotoksyczności i rakotwórczości [10].

Skuteczność kliniczną mepolizumabu oceniano w wielu randomizowanych, kontrolowanych placebo, badaniach klinicznych II i III fazy, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych w leczeniu astmy ciężkiej niekontrolowanej, o fenotypie eozynofilowym (12 badań klinicznych zarejestrowanych przez firmę GlaxoSmithKline) [7]. Wyniki trwającego 52 tygodnie, wielośrodkowego, randomizowanego, prowadzonego w grupach równoległych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z udziałem 621 pacjentów z ciężką oporną na leczenie

astmą eozynofilową badania II fazy wykazały, że mepolizumab podawany dożylnie w dawkach 75 mg, 250 mg i 750 mg co 4 tygodnie, zmniejszał istotnie częstość zaostrzeń astmy (odpowiednio o 48%, 39% i 52% w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo), poprawiał jakość życia i kontrolę choroby [11]. W kolejnych badaniach klinicznych III fazy wykazano, że mepolizumab podawany podskórnym w dawce 100 mg co 4 tygodnie przez 20-24 tygodnie redukował dawkę kortykosteroidów podawanych doustnie u ok. 50% pacjentów, pozostając bez wpływu u ok. 36% pacjentów (w grupie otrzymującej placebo - 56%). Nadal kontynuowane są badania kliniczne tzw. otwarte („open-label”) oceniające bezpieczeństwo mepolizumabu u chorych na astmę.

Mepolizumab podawany dożylnie i podskórnym charakteryzował się dobrym profilem bezpieczeństwa. Z przeprowadzonych badań klinicznych z udziałem pacjentów z astmą ciężką o fenotypie eozynofilowym wynika, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (wysypka, zaczerwienie skóry) i bóle pleców. Obserwowano również zapalenia gardła i dolnych dróg oddechowych. W badaniach kontrolowanych placebo tylko 6% pacjentów, którzy leczeni byli mepolizumabem w dawce 100 mg podawanym podskórnym, i którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, wytworzyło przeciwciała przeciwko mepolizumabowi [10].

Mepolizumab został zarejestrowany w Unii Europejskiej pod nazwą Nucala w dawce 100 mg (liofilizowany proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). Zalecana dawka produktu leczniczego wynosi 100 mg wyłącznie do podawania podskórnego raz na 4 tygodnie. Proszek należy rozpuścić przed podaniem w warunkach aseptycznych i sporządzony roztwór natychmiast wstrzyknąć podskórnym [10].

Podsumowując, mepolizumab (Nucala) jest pierwszym lekiem biologicznym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko IL-5, zarejestrowanym w Unii Europejskiej (data rejestracji: 02.12.2015) przeznaczonym do długotrwałej terapii uzupełniającej u pacjentów dorosłych z astmą ciężką eozynofilową. Najnowsze wytyczne GINA 2016 zaleciły dołączenie mepolizumabu jako terapię dodaną w 5-tym stopniu leczenia astmy u tych pacjentów, u których astma nie jest dobrze kontrolowana dotychczas stosowanymi lekami.

Tabela I. Charakterystyka produktu leczniczego MEPOLIZUMAB

Nazwa produktu leczniczego	NUCALA
Nazwa chemiczna	Przeciwciało monoklonalne anty IL-5
Mechanizm działania	Antagonista IL-5
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzyknięć
Droga podania	Podskórnym
Dawkowanie	100 mg 1 raz na 4 tygodnie
Wskazania do stosowania	Leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową
Działania niepożądane	Bóle głowy, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie górnych i dolnych dróg oddechowych, gorączka

Piśmiennictwo

1. Hilvering B, Pavord ID. What goes up must come down: biomarkers and novel biologicals in severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 1162-9.
2. Kane B, Fowler SJ, Niven R. Refractory asthma – beyond step 5, the role of new and emerging adjuvant therapies. *Chron Respir Dis* 2015; 12: 69-77.
3. O Byrne PM, Naji N, Gauvreau GM. Severe asthma: future treatments. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 706-11.
4. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ i wsp. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1189-97.
5. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID i wsp. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1198-207.
6. www.ginasthma.org.2016.
7. Keating MG. Mepolizumab: First global approval. *Drugs* 2015; 75: 2163-9.
8. Poulliquen IJ, Kornmann O, Barton SV i wsp. Characterization of the relationship between dose and blood eosinophil response following subcutaneous administration of mepolizumab. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015; 53: 1015-27.
9. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB i wsp. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 199-204.
10. <http://www.ema.europa.eu>.
11. Pavord ID, Korn S, Howarth P i wsp. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651-9.