

Mepolizumab. Przeciwciało monoklonalne przeciwko interleukinie 5 w terapii pacjentów z ciężką astmą eozynofilową*

Mepolizumab. Anti-IL-5 monoclonal antibody therapy in patients with Severe Eosinophilic Asthma

BOGNA BUTTLER, ROBERT DEWOR

Dział Medyczny GSK Polska

*Artykuł sponsorowany przez GSK, Polska

Streszczenie

Mepolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG1, kappa) skierowanym przeciwko ludzkiej interleukinie 5 (IL-5), która wpływa na eozynofile odgrywające bardzo ważną rolę w procesie zapalnym toczącym się w drzewie oskrzelowym. Lek cechuje się wysokim powinowactwem do IL-5 i blokuje jej wiązanie z łańcuchem alfa kompleksu receptora IL-5 znajdującego się na powierzchni eozynofila. Opublikowane wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych wykazują, iż mepolizumab dodany do leczenia pacjentów z ciężką astmą eozynofilową pozwala zredukować częstość zaostrzeń astmy oraz wykazuje oszczędzający wpływ na stosowanie systemowych glikokortykosteroidów, przy zachowaniu kontroli choroby.

Mepolizumab jest lekiem zarejestrowanym w Europie w terapii uzupełniającej dla pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z rozpoznaną ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. W Polsce jest lekiem refundowanym od 1. listopada 2017 roku i dostępnym dla chorych w ramach programu lekowego leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej.

Słowa kluczowe: przeciwciało monoklonalne anty IL-5, ciężka astma eozynofilowa, mepolizumab

Summary

Mepolizumab is a humanized monoclonal antibody (IgG1, kappa) against IL-5, which mediates the role of the eosinophils in the inflammatory process of the airways. The drug has a high affinity for IL-5 and blocks the binding of IL5 to the alpha chain of the IL-5 receptor complex expressed on the eosinophil cell surface. The published results of the clinical trials show that the use of mepolizumab in the treatment of patients with severe eosinophilic asthma reduces the exacerbation rates, as well as decreases the doses of glucocorticosteroids (with the maintenance of asthma control). At present, mepolizumab is registered in the European Union as an adjunctive therapy in adults and pediatric patients aged 6-17 years with inadequately controlled severe eosinophilic asthma. In Poland mepolizumab has been a reimbursable drug since 1st November, 2017 and is available under the national drug program for adults with severe eosinophilic asthma.

Keywords: monoclonal antibody anti- IL-5, severe eosinophilic asthma, mepolizumab

© *Alergia Astma Immunologia* 2018, 23 (3): 137-142

www.alergia-astma-immunologia.pl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr n. med. Bogna Buttler

Dział Medyczny, GSK Polska

Ul. Rzymowskiego 53 02-697 Warszawa

tel.: +48 22 5769000, fax: +48 22 5769001

e-mail: bogna.x.buttler@gsk.com

Wprowadzenie

Populacja chorych na astmę obejmuje 358 milionów ludzi na świecie [1], z czego ok 5-10% stanowią pacjenci z rozpoznaną astmą ciężką [2]. W tej grupie chorych terapia biologiczna stała się szansą dla pacjentów, u których dotychczasowe leczenie nie pozwoliło na kontrolę choroby. Na obecnym etapie rozwoju nauki wiadomo, że kluczową rolę w toczącym się w drzewie oskrzelowym procesie zapalnym odgrywają eozynofile. Na ich wzrost, różnicowanie, dojrzewanie, aktywację, przeżywalność oraz migrację do docelowego miejsca zapalenia wpływa interleukina 5 (IL-5)

będąca uznanym, silnym czynnikiem eozynopoetycznym [3, 4]. Aktywacja tego szlaku stała się przedmiotem wieloletnich badań, których efektem jest wyodrębnienie fenotypu eozynofilowego astmy oraz wprowadzenie do leczenia celowanej terapii biologicznej anty IL-5 [5]. Mepolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG1, kappa) skierowanym przeciwko ludzkiej interleukinie 5 (IL-5), zarejestrowanym obecnie w terapii uzupełniającej dla pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży od 6. do 17. roku życia z rozpoznaną ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Mechanizm jego działania polega na

blokowaniu wiązania IL-5 z łańcuchem alfa kompleksu receptora IL-5 znajdującego się na powierzchni eozynofila [6]. Program badawczy mepolizumabu w astmie ciężkiej oparty na wielośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych przy pomocy placebo badaniach klinicznych II oraz III fazy wykazał jego skuteczność w postaci przede wszystkim redukcji częstości zaostrzeń oraz możliwości redukcji dawek glikokortykosteroidów systemowych (GKS) przy utrzymaniu kontroli choroby. Zgodnie ze standardami diagnostyki i leczenia astmy GINA, od roku 2016 mepolizumab jest rekomendowany w 5-tym stopniu leczenia astmy jako terapia uzupełniająca przy braku kontroli choroby na dotychczasowym leczeniu [7]. Mepolizumab pod nazwą handlową Nucala został zarejestrowany w Europie w listopadzie 2015 roku. Podawany jest podskórnie w dawce 100 mg, co 4 tygodnie [8]. W Polsce jest dostępny dla pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową w ramach programu lekowego od 1 listopada 2017 roku [9]. Niniejsza praca poglądowa została poświęcona podsumowaniu opublikowanych do tej pory wyników badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu u chorych z ciężką astmą eozynofilową.

Skuteczność mepolizumabu w badaniach klinicznych

Kilka badań klinicznych przeprowadzonych przed badaniami rejestracyjnymi dla mepolizumabu odegrało istotną rolę w identyfikacji odpowiedniej grupy chorych do terapii anty IL-5. Flood-Page i wsp. przeprowadzili badanie w niewyselekcjonowanej grupie pacjentów z astmą [10]. Kolejne badania koncentrowały się na chorych z ciężką postacią choroby i zapaleniem eozynofilowym. Haldar i wsp. oraz Nair i wsp. potwierdzili koncepcję działania leku wśród pacjentów z fenotypem ciężkiej astmy eozynofilowej. Badania te wykazały korzyści ze stosowania mepolizumabu pod względem redukcji częstości zaostrzeń astmy oraz redukcji dawek systemowych glikokortykosteroidów (GKS) [11, 12]. W konsekwencji do kolejnych, omawianych poniżej prób klinicznych kwalifikowano chorych z fenotypem eozynofilowym astmy ciężkiej.

Wpływ mepolizumabu na redukcję częstości zaostrzeń

W 52-tygodniowym, wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu o akronimie DREAM (MEA112997, ClinicalTrials.gov NCT01000506) oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo mepolizumabu podawanego doustnie w trzech dawkach: 75 mg, 250 mg oraz 750 mg, dodanego do dotychczasowej terapii w porównaniu z placebo [13]. W badaniu wzięło udział 616 pacjentów w wieku 12-74 lat z rozpoznaną ciężką astmą. Do najważniejszych kryteriów włączenia chorych należały: terapia wysokimi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS), tj. $>880\mu\text{g}/\text{dobę}$ propionianu flutykazonu (lub dawka równoważna innego wGKS) i drugim lekiem kontrolującym (np. LABA) oraz minimum 2 zaostrzenia wymagające włączenia GKS systemowych w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Zapalenie eozynofilowe zdefiniowano na podstawie obecności jednego z kryteriów takich jak: liczba eozynofiliów we krwi obwodowej $\geq 300/\mu\text{l}$, liczba eozynofiliów w płwocinie $\geq 3\%$, FeNO $\geq 50\text{ppb}$, pogorszenie kontroli astmy po zmniejszeniu dawki GKS. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń (po-

gorszenie astmy wymagające zastosowania systemowych GKS i/lub hospitalizacji i/lub wizyty w oddziale ratunkowym). Wyniki badania wykazały, że częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń była statystycznie istotnie niższa we wszystkich grupach aktywnego leczenia w porównaniu z placebo ($p < 0,001$) i wynosiła odpowiednio: 48% dla dawki mepolizumabu 75 mg (95% przedział ufności CI: 31%-61%), 39% dla dawki 250 mg (95% CI: 19%-54%) oraz 52% dla dawki 750 mg (95% CI: 36%-64%).

Kolejną próbą kliniczną przeprowadzoną dla mepolizumabu było 32-tygodniowe, wielośrodkowe, randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, podwójnie maskowane, kontrolowane za pomocą placebo badanie III fazy o akronimie MENSA (MEA 115588, ClinicalTrials.gov NCT01691521) [14]. Jego celem była ocena bezpieczeństwa i skuteczności 2 dawek mepolizumabu (75 mg iv i 100 mg sc) w porównaniu z placebo. Kluczowe kryteria włączenia, jakie musiało spełnić 576 uczestników w wieku między 12-82 lat były podobne do badania DREAM: leczenie wysokimi dawkami wGKS i drugim lekiem kontrolującym (minimum 3 miesiące) oraz minimum 2 zaostrzenia w ostatnich 12 miesiącach. Fenotyp eozynofilowy zdefiniowano ustalając progową liczbę eozynofiliów we krwi obwodowej na poziomie 150 komórek/ μl w chwili kwalifikacji lub 300 komórek/ μl w ostatnich 12 miesiącach. Wartości progowe zostały ustalone na podstawie analizy badania DREAM, w którym okazały się być najlepszymi predyktorami odpowiedzi na mepolizumab. Pierwszorzędowny punkt końcowy, którym była roczna częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, został osiągnięty. W obu ramionach aktywnego leczenia częstość zaostrzeń uległa redukcji w porównaniu z placebo ($p < 0,001$) i wyniosła odpowiednio 53% dla dawki mepolizumabu 100 mg sc (95% CI: 37%-65%) oraz 47% dla dawki 75 mg iv (95% CI: 29%-61%). Autorzy pracy wyciągnęli wniosek, iż mepolizumab dodany do terapii chorych z ciężką postacią astmy o fenotypie eozynofilowym pozwala uzyskać istotną redukcję zaostrzeń choroby a jego skuteczność jest porównywalna przy podaniu dożylnym jak i podskórnym. Zestawienie kryteriów włączenia oraz głównych wyników badań DREAM i MENSA zamieszczono w tabeli I.

Wpływ mepolizumabu na redukcję dawek glikokortykosteroidów systemowych

Oszczędzający wpływ mepolizumabu na dawki doustnych GKS przy utrzymaniu kontroli astmy oceniono w badaniu o akronimie SIRIUS (MEA 115575 ClinicalTrials.gov NCT01691508) [15]. Badanie 24-tygodniowe, wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane za pomocą placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z udziałem 135 chorych. Uczestnicy badania oprócz wGKS w wysokich dawkach i drugiego leku kontrolującego musieli stosować GKS doustne w dawce 5-35 mg prednizonu na dobę (lub równoważną dawkę innego GKS) w ciągu ostatnich 6 miesięcy. W przeciwieństwie do badań DREAM oraz MENSA, na liście kryteriów włączenia nie znalazły się zaostrzenia astmy. Liczbę eozynofiliów ustalono na poziomie 150 komórek/ μl w chwili włączenia lub 300 komórek/ μl w ostatnich 12 miesiącach. Chorym podawano mepolizumab lub placebo co 4 tygodnie oraz redukowano dawki doustnych GKS, mając na uwadze kontrolę astmy oraz wydolność kory nadnerczy. W badaniu wykazano, iż szanse na osiągnięcie redukcji dawki GKS były 2,39

Tabela I. Zestawienie kryteriów włączenia i głównych wyników badań klinicznych DREAM, MENSA, SIRIUS, COSMOS i MUSCA [13-17]

Badanie	Konstrukcja badania	Grupa chorych	Główne wyniki
DREAM [13]	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo Faza IIb/III 52 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • 616 pacjentów • 12-74 r.ż. • Astma ciężka, wysokie dawki wGKS+ drugi lek kontrolujący • ≥ 2 zaostrzenia w ostatnim roku • ≥ 300 eozynofilów/μl we krwi obwodowej lub $\geq 3\%$ plwocinie w chwili włączenia lub ostatnim roku lub FeNO ≥ 50ppb lub pogorszenie po redukcji dawki GKS 	Redukcja częstości zaostrzeń o 48%, 39%, 52% (odpowiednio dla dawek 75 mg, 250 mg, 750 mg iv) vs placebo
MENSA [14]	Randomizowane, podwójnie zaślepione, podwójnie maskowane, kontrolowane placebo Faza III 32 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • 576 pacjentów • 12-82 r.ż. • Astma ciężka, wysokie dawki wGKS+ drugi lek kontrolujący • ≥ 2 zaostrzenia w ostatnim roku • ≥ 150 eozynofilów/μl we krwi w chwili włączenia lub ≥ 300/ul w ostatnim roku 	Redukcja częstości zaostrzeń o 53% i 47% (odpowiednio dla dawek 100 mg sc i 75 mg iv) vs placebo
SIRIUS [15]	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo Faza III 24 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • 135 pacjentów • 16-74 r.ż. • Astma ciężka, wysokie dawki wGKS+ drugi lek kontrolujący • Doustne GKS przez ≥ 6 miesięcy (5-35 mg/dobę prednizonu lub równoważna dawka innego GKS) • ≥ 150 eozynofilów/μl we krwi w chwili włączenia lub ≥ 300/ul w ostatnim roku 	Szansa redukcji dawki doustnych GKS 2,39 razy większe vs placebo Mediana redukcji procentowej dawki GKS 50% vs placebo 0%
COSMOS [16]	Badanie otwarte, kontynuacyjne Faza IIIb 52 tyg.	Uczestnicy badań MENSA, SIRIUS	Profil bezpieczeństwa w terapii długotrwałej: dowolne AE przy wcześniejszym leczeniu mepolizumabem 86% vs 84% placebo
MUSCA [17]	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo Faza IIIb 24 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • 551 pacjentów • ≥ 12 r.ż. • Astma ciężka, wysokie dawki wGKS+ drugi lek kontrolujący • ≥ 2 zaostrzenia w ostatnim roku • ≥ 150 eozynofilów/μl we krwi w chwili włączenia lub ≥ 300/ul w ostatnim roku 	Średnia zmiana wyjściowego łącznego wyniku w skali SGRQ: poprawa o -7,7 punktu vs placebo

razy większe w grupie pacjentów leczonych mepolizumabem ($p=0,008$) w porównaniu z placebo (pierwszorzędowy punkt końcowy). Mediana redukcji procentowej wyjściowej dawki GKS dla grupy leczonej mepolizumabem wyniosła 50%, w porównaniu do 0% w grupie placebo ($p=0,007$, drugorzędowy punkt końcowy). U ponad połowy pacjentów uzyskano redukcję dobowej dawki GKS o $\geq 50\%$ (54% chorych leczonych mepolizumabem vs 33% chorych w grupie placebo, $p=0,03$, drugorzędowy punkt końcowy). Również u ponad połowy chorych uzyskano zmniejszenie dawki dobowej do poziomu ≤ 5 mg/dobę (54% w grupie mepolizumabu vs 32% w grupie placebo, $p=0,02$, drugorzędowy punkt końcowy). Całkowitą redukcję udało się przeprowadzić u 14% pacjentów w ramieniu leczenia aktywnego w porównaniu z 8% w grupie placebo, jednak wynik ten nie był istotny statystycznie ($p=0,41$, drugorzędowy punkt końcowy). Kryteria włączenia oraz wyniki badania SIRIUS zebrano w tabeli I.

Długoterminowa ocena skuteczności mepolizumabu

Kontynuacją omawianych badań MENSA oraz SIRIUS było 52-tygodniowe, wieloośrodkowe, prowadzone metodą otwartej próby badanie fazy IIIb o akronimie COSMOS (ClinicalTrials.gov NCT01842607, MEA 115661) [16]. Wzięło w nim udział odpowiednio 91% i 93% chorych uczestniczących w próbach klinicznych MENSA i SIRIUS. W trakcie badania wszyscy chorzy otrzymywali mepolizumab w dawce 100mg sc co 4 tygodnie przez 48 tygodni. Oprócz oceny profilu bezpieczeństwa (pierwszorzędowy punkt końcowy) w badaniu analizowano długoterminową skuteczność mepolizumabu. Wykazano, iż redukcja zaostrzeń uzyskana u uczestników leczonych mepolizumabem w badaniu MENSA oraz redukcja dawek GKS systemowych uzyskana u chorych leczonych mepolizumabem w trakcie badania SIRIUS były trwałym efektem terapeutycznym w trakcie badania COSMOS (przy kontynuacji terapii mepolizumabem). Łączny czas obserwacji w badaniach MENSA i COSMOS objął 84 tygodnie natomiast w badaniach SIRIUS i COSMOS 76 tygodni. W tabeli I zamieszczono podsumowanie kryteriów włączenia do badania i jego głównych wyników.

Wpływ mepolizumabu na jakość życia pacjentów i funkcję płuc

W badaniu fazy IIIb o akronimie MUSCA oceniono jakość życia HRQOL (*health-related quality of life*, związana ze zdrowiem jakość życia) pacjentów z ciężką astmą eozynofilową (pierwszorzędowy punkt końcowy), FEV₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela oraz ACQ-5 (ACQ-5, *asthma control questionnaire*, drugorzędowe punkty końcowe) [17]. Było to badanie 24-tygodniowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane za pomocą placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych. Zakwalifikowano do niego 551 chorych powyżej 12. roku życia leczonych wysokimi dawkami wGKS i drugim lekiem kontrolującym, u których wystąpiły minimum 2 zaostrzenia w ostatnich 12 miesiącach. Kwalifikujący próg liczby eozynofiliów we krwi obwodowej ustalono na poziomie 150 komórek/ul w chwili kwalifikacji lub 300 komórek/ul w ostatnich 12 miesiącach. Do oceny jakości życia posłużono się średnią zmian wyjściowego łącznego wyniku SGRQ (SGRQ, *St George's Respiratory Questionnaire*, kwestionariusz oddechowy szpitala św. Jerzego) w ty-

godniu 24. Ocenie punktowej w SGRQ podlegają objawy, aktywność fizyczna i wpływ choroby na życia pacjenta. Redukcja wyniku o 4 punkty jest uważana za minimalną, klinicznie istotną różnicę. W badaniu MUSCA różnica pomiędzy ramieniem leczenia aktywnego a placebo w tygodniu 24 wyniosła -7,7punktu ($p<0,001$). Wykazano również, iż dodanie mepolizumabu do dotychczasowej terapii spowodowało wzrost FEV₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w 24. tygodniu badania o 120 ml w porównaniu z grupą placebo ($p<0,001$). Z kolei na podstawie istotnej statystycznie poprawy wyniku kwestionariusza kontroli astmy ACQ-5 (ACQ-5, *asthma control questionnaire*, kwestionariusz kontroli astmy) o 0,4 punktu w tygodniu 24. w porównaniu z placebo stwierdzono, iż leczenie mepolizumabem wpływa na poprawę kontroli astmy. Autorzy badania wnioskowali więc, że stosowanie mepolizumabu było związane z klinicznie i statystycznie istotną poprawą jakości życia oraz czynności płuc w porównaniu z placebo. Zestawienie kryteriów włączenia oraz wyników badania zamieszczono w tabeli I.

Liczba eozynofiliów jako biomarker w ciężkiej astmie eozynofilowej

Dodatkowe analizy przeprowadzone dla badań DREAM i MENSA wykazały związek między wyjściową liczbą eozynofiliów a skutecznością mepolizumabu u pacjentów z ciężką astmą eozynofilową [19, 20]. Na podstawie modelowania danych ustalono, iż już przy wyjściowej liczbie eozynofiliów 150/ul miała miejsce klinicznie istotna redukcja częstości zaostrzeń o 30% vs placebo w badaniu DREAM oraz o 39% vs placebo w badaniu MENSA. Z kolei analiza danych z badania DREAM wykazała, że u chorych z liczbą eozynofiliów <150 /ul obserwowano redukcję zaostrzeń tylko na poziomie 10% vs placebo. Połączona analiza post-hoc danych z powyższych badań wykazała, że wraz ze wzrostem liczby eozynofiliów zwiększała się redukcja częstości zaostrzeń. Stwierdzono, iż liczba eozynofiliów we krwi obwodowej jest czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na mepolizumab. Poziom eozynofiliów jest dostępnym i łatwym w oznaczeniu biomarkerem umożliwiającym identyfikację pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z leczenia mepolizumabem [19, 20]. Jak wskazują wyniki omawianych badań są to pacjenci z eozynofilami na poziomie 150 komórek/ul w chwili włączenia do terapii lub 300/ul w ostatnim roku.

Profil bezpieczeństwa mepolizumabu

Dane z przeprowadzonych badań klinicznych wskazują, że częstość zdarzeń niepożądanych (AE, *adverse event*, zdarzenie niepożądane) w grupie chorych leczonych mepolizumabem jest porównywalna z grupą placebo. Do najczęstszych AE należą bóle głowy, pleców oraz reakcje w miejscu wkłucia [6, 14, 15]. Obserwacja długoterminowa w kontynuacyjnym, otwartym badaniu COSMOS wykazała, że profil bezpieczeństwa jest spójny z opisany w poprzednich, krótszych próbach klinicznych [16]. Częstość występowania reakcji w miejscu podania mepolizumabu oceniana w badaniach klinicznych wyniosła 8% w porównaniu do 3% w grupie placebo. Obserwowano je głównie na początku terapii (pierwsze 3 podania) a ich częstość malała przy kolejnych iniekcjach. Nasilenie reakcji określano od łagodnych do umiarkowanych, najczęściej jako ból, rumień, obrzęk, świąd i pieczenie [6, 14, 15]. Tabela II zawiera zestawienie AE zamieszczone w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego Nucala [6].

Tabela II. Zestawienie działań niepożądanych wg Charakterystyki Produktu Leczniczego [6]

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie dolnych dróg oddechowych	Często
	Zakażenie dróg moczowych	
	Zapalenie gardła	
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości (alergiczne ogólnoustrojowe)*	Często
	Anafilaksja**	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Przekrwienie błony śluzowej nosa	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból w nadbrzuszu	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wyprysk	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje związane z podawaniem leków (niealergiczne ogólnoustrojowe)***	Często
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	
	Gorączka	

* Reakcje układowe, w tym nadwrażliwość, były zgłaszane z całościową częstością porównywalną do placebo. Przykłady zgłoszonych objawów towarzyszących oraz określenie czasu do ich wystąpienia.

** Pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu do obrotu.

*** Najczęstszymi objawami opisywanymi w raportach dotyczących niealergicznych układowych reakcji związanych z podawaniem leków były: wysypka, zaczerwienienie skóry i ból mięśni. Objawy te były zgłaszane rzadko i u <1% pacjentów otrzymujących podskórnie mepolizumab w dawce 100 mg.

Farmakokinetyka i farmakodynamika mepolizumabu

Farmakokinetyka mepolizumabu po podaniu podskórnym oceniana w badaniu PK/PD (ClinicalTrials.gov [14]) była w przybliżeniu proporcjonalna do dawki w zakresie od 12,5 mg do 250 mg. W badaniu DREAM oraz w badaniu PK/PD określono, że najniższa dawka terapeutyczna mepolizumabu dla pacjentów z ciężką astmą eozynofilową powinna wynosić 100 mg podskórnie co 4 tygodnie [13, 20]. Po podaniu podskórnym mepolizumabu mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wynosiła od 4 do 8 dni. Średnia objętość dystrybucji mepolizumabu po jednokrotnym podaniu dożylnym u pacjentów z astmą wynosiła od 55 do 85 ml/kg. Średni okres półtrwania mepolizumabu ($t_{1/2}$) po podaniu podskórnym wynosił od 16 do 22 dni, a szacowany klirens ogólnoustrojowy wynosił 3,1 ml/dobę/kg [6].

Wartość średniej geometrycznej liczby eozynofili w krwi po podaniu podskórnym mepolizumabu w dawce 100 mg zmniejszyła się w stosunku do wartości początkowej z 290 komórek/ μ l do 40 komórek/ μ l (tydz. 32), zmniejszenie o 84% w porównaniu z placebo. Taki stopień zmniejszenia zaobserwowano w ciągu 4 tygodni leczenia [6, 14]. W badaniach kontrolowanych placebo u 6% pacjentów

leczonych mepolizumabem w dawce 100 mg s.c., stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko lekowi, przy czym przeciwciała neutralizujące wykryto u jednego pacjenta w badaniu SIRIUS. Występowanie przeciwciał nie miało dostroczalnego wpływu na farmakokinetykę i farmakodynamikę leku [6, 13-17].

Podsumowanie

Mepolizumab dodany do terapii chorych z rozpoznaną ciężką astmą eozynofilową wykazuje skuteczność w postaci przede wszystkim redukcji częstości zaostrzeń oraz oszczędzającego wpływu na dawki systemowych GKS. Ponadto poprawia funkcję płuc oraz jakość życia pacjentów. Liczba eozynofili w krwi obwodowej jest czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na mepolizumab. Wyniki badań wskazują, iż chorzy odnoszący korzyść z terapii mepolizumabem mieli 150 eozynofiliów/ μ l w chwili kwalifikacji do leczenia lub 300 eozynofiliów/ μ l w ostatnim roku. Ocena profilu bezpieczeństwa w przeprowadzonych badaniach wykazała, że częstość jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy grupami leczonymi mepolizumabem i placebo. Warto podkreślić, iż wyniki kolejno przeprowadzonych badań klinicznych DREAM, MENSA, SIRIUS, COSMOS i MUSCA konsekwentnie potwierdzają uzyskane re-

zultaty, dotyczące zarówno bezpieczeństwa jak i istotnej klinicznie i statystycznie skuteczności leku [13-17]. W Polsce pacjenci z rozpoznaniem fenotypu ciężkiej astmy eozynofilowej mogą być leczeni mepolizumabem w ramach pro-

gramu lekowego prowadzonego przez ośrodki zajmujące się leczeniem astmy ciężkiej. Lek jest refundowany od 1. listopada 2017 roku.

Piśmiennictwo

- GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 691-706.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-73.
- Clutterbuck EJ, Hirst EM, Sanderson CJ. Human interleukin-5 regulates the production of eosinophils in human bone marrow cultures: comparison and interaction with IL-1, IL-3, IL-6 and GM-CSF. *Blood* 1989; 73: 1504-12.
- Varricchi G, Bagnasco D, Borriello F, et al. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016; 16: 186-200.
- Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012; 18: 716-25.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Nucala, 2018.
- www.ginasthma.org. 2016.
- <http://www.ema.europa.eu>.
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 (www.mz.gov.pl).
- Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1062-71.
- Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009; 360: 973-84.
- Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009; 360: 985-93.
- Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651-9.
- Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1198-207.
- Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1189-97.
- Lugogo N, Domingo CH, Chanez P, et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, Phase IIIb study. *Clin Ther* 2016; 38: 2058-70.
- Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 390-400.
- Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 549-56.
- Yancey SW, Keene ON, Albers FC, et al. Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 1509-18.
- Pouliquen IJ, Kornmann O, Barton SV, et al. Characterization of the relationship between dose and blood eosinophil response following subcutaneous administration of mepolizumab. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015; 53: 1015-27.