

Nowe leki w EU

– co nowego z Europejskiej Agencji Leków (EMA)

New medicinal products in the EU – new products in the centralized procedure from the European Medicines Agency (EMA)

S U M M A R Y

New medicinal products indicated in the treatment of COPD, eosinophilic esophagitis and atopic dermatitis that received a positive opinion in the years 2017 – 2018 by the CHMP of the EMA are discussed.

Omówiono najnowsze produkty lecznicze zaopiniowane pozytywnie przez CHMP Europejskiej Agencji Leków w latach 2017 - 2018. Wybrano te leki które znalazły zastosowanie w leczeniu POChP, kwasochłonnego zapalenia przełyku oraz atopowego zapalenia skóry.

Pirożyński M.: Nowe leki w EU – co nowego z Europejskiej Agencji Leków (EMA). *Alergia*, 2018, 2; 9-11

Od stycznia 2017 Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency) pozytywnie zaopiniowała szereg ciekawych nowych produktów leczniczych stosowanych w chorobach alergicznych jak również POChP.

Trydonis

Dnia 26.04 2018 roku dopuszczono do obrotu w EU produkt leczniczy Trydonis (procedura EMEA/H/C/004702, stały trójskładnikowy lek inhalacyjny o składzie – beklometazonu, formoterol, bromek glikopirynium) podmiotu odpowiedzialnego Chiesi Farmaceutici S.p.A [1]. Lek ten przeznaczony jest do przewlekłego stosowania u dorosłych chorych na umiarkowane i ciężkie POChP, w których objawy chorobowe nie są w sposób dostatecznie kontrolowane wziewnym steroidem oraz β_2 mimetykiem o przedłużonym działaniu. Podmiot odpowiedzialny przedstawił dane pochodzące z dwóch dużych kluczowych badań na ponad 4 tysiącach chorych. W pierwszym badaniu, którego czas trwania wynosił 26 tygodni Trydonis przyczynił się do poprawy FEV1 o 82 ml (wartość mierzona przed inhalacją) oraz 261 ml (wartość mierzona po zainhalowaniu się lekiem). Wartość ta była znamiennej wyższa od tych mierzonych u chorych leczonych lekiem dwuskładnikowym (beklometazon + formoterol). W drugim piwotalnym (w znaczeniu osiowym) badaniu wykazano aż 26% mniej zaostrzeń rocznie w grupie chorych otrzymujących Trydonis w porównaniu z chorymi otrzymującymi wyłącznie tiotropium. Stwierdzono szereg objawów niepożądanych związanych z terapią tym lekiem – kandydozę jamy ustnej, skurcze mięśni i suchość w jamie ustnej. Schemat dawkowania to dwie inhalacje z dozownika ciśnieniowego rano i wieczorem. Lek ten już wcześniej został dopuszczony do obrotu w EU pod nazwą Trimbow.

Riarify

Na identycznej bazie rejestracyjnej wydano pozytywną opinię dotyczącą produktu Riarify (stały trójskładnikowy lek

inhalacyjny o składzie – beklometazonu, formoterol, bromek glikopirynium podmiot odpowiedzialny Chiesi Farmaceutici S.p.A.).

Jorveza - eozynofilowe zapalenie przełyku

W listopadzie 2017 roku CHMP wydało pozytywną opinię odnośnie dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Jorveza (budesonid) – we wskazaniu eozynofilowe zapalenie przełyku [2]. Jorveza (podmiot odpowiedzialny Dr. Falk Pharma GmbH procedura EMEA/H/C/004655/0000) została pozytywnie zaopiniowana dla dorosłych (chorzy > 18 roku życia), u których rozpoznano kwasochłonne zapalenie przełyku. Eozynofilowe zapalenie przełyku jako jednostka chorobowa zostało po raz pierwszy opisane w latach 90-tych XX wieku. Badania epidemiologiczne wykazują stały wzrost zapadalności na tę jednostkę chorobową. Jej częstota występowania wynosi od 6 do 13 nowych przypadków na 100 000 populacji. Najnowsze dane potwierdzają zachorowalność na poziomie 45 – 60 przypadków na 100 000 mieszkańców. Jednostka chorobowa również występuje u dzieci, z znacznie większą zmiennością kliniczną.

Choroba może wystąpić w każdej grupie wiekowej, szczyt zachorowania występuje u dorosłych w wieku 30 – 50 lat, z ewidentną przewagą występowania u mężczyzn (stosunek występowania 2,01 : 1 w stosunku do populacji kobiet). Pierwsze objawy pojawiają się już w dzieciństwie. U osób predysponowanych w wyniku zadziałania alergenu pokarmowego lub wziewnego dochodzi do rozwoju przewlekłej reakcji zapalnej, która doprowadza do włóknienia i zaburzeń motoryki przełyku. W patogenezie choroby biorą udział mechanizmy IgE-zależne i komórkowe oraz chemokina wydzielana przez eozynofile, tzw. eotaksyna 3. W obrazie mikroskopowym charakterystyczne jest występowanie nacieków eozynofili w nabłonku i pozostałych warstwach ściany przełyku, skupiska eozynofili, poszerzenie przestrzeni międzykomórkowych, przerost i wydłużenie brodawek warstwy podstawnej



Prof. dr hab. n. med.
Michał Pirożyński

Kierownik Centrum
Alergologii, Pneumonologii,
Medycyny Ratunkowej –
Ośrodka Symulacji CMKP
Warszawa

Słowa kluczowe:

EMA – nowe leki,
POChP, kwasochłonne
zapalenie przełyku,
atopowego zapalenie
skóry

Key words:

EMA – new medicinal
products, eosinophilic
esophagitis, COPD,
atopic dermatitis

oraz włóknienie warstwy podstawnej błony śluzowej. W diagnostyce ogromną rolę odgrywa badanie endoskopowe przełyku z pobraniem wycinków z części proksymalnej i dystalnej przełyku. Eozynofilowe zapalenie przełyku ma ogromny wpływ na jakość życia chorych, m.in. dzięki występowaniu licznych powikłań u- włókniste zwężenia przełyku, trudności w przełykaniu, zaleganie pokarmu w przełyku a co z tym się wiąże konieczność wykonywania mechanicznego poszerzenia przełyku z chwilą występowania tych późnych powikłań. W licznych pracach wykazano współwystępowanie innych alergicznych schorzeń – astma, alergiczny nieżyt nosa, atopowe zapalenie skóry czy też alergia pokarmowa. W przeszłości uważano, że eozynofilowe zapalenie przełyku jest odmianą refluksu żołądkowo – przełykowego, między innymi różniące się odpowiedzią na działanie leków hamujących pompę protonową.

Jorveza zawiera budesonid, konfekcjonowana jest w postaci tabletki rozpuszczającej się w jamie ustnej. Pozwala to na powolne przechodzenie roztworu glikokortykosteroidu przez całą długość przełyku, wywierając największe działanie przeciwzapalne. Tabletki zawierają 1 mg budesonidu. Na podstawie przedstawionej dokumentacji klinicznej wykazano znamiennej remisję histologiczną (spadek liczby eozynofili w mm² biopłatów z błony śluzowej przełyku u 93,2% chorych uczestniczących w badaniu). Kliniczną remisję stwierdzono u 59,3% chorych. Spośród objawów niepożądanych najczęściej wymieniano grzybicze zapalenie przełyku (17-20%) oraz jamy ustnej (8,5% chorych). Spośród innych objawów niepożądanych wymieniono – nudności (3,4%), nasilenie dolegliwości charakterystycznych dla refluksu żołądkowo – przełykowego (5,1%), dyspepsję (1,5%), wzrost ciśnienia tętniczego krwi (3,4%), spadek stężenia kortyzolu we krwi (5,1%) oraz bóle głowy (6,8%).

Fasenra

Na podstawie przedstawionej dokumentacji rejestracyjnej CHMP pozytywnie zaopiniowało Fasenra (benralizumab) (podmiot odpowiedzialny AstraZenaca AB, procedura - EMEA/H/C/004433/0000) - 30 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko – strzykawce [3]. Benralizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jainnika chomika chińskiego. Fasenra wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi β-mimetykami. Zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni. Produkt jest przeznaczony do długotrwałego stosowania. Produktu tego nie należy stosować w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy.

Benralizumab jest humanizowanym, defukozylowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG1, kappa) skierowanym przeciwko eozynofilom. Wiąże się on, z wysokim powinowactwem i swoistością, z podjednostką alfa ludzkiego receptora dla interleukiny-5 (IL-5R). Ekspresja receptora dla IL-5 ma miejsce na powierzchni eozynofili i bazofili. Benralizumab charakteryzuje wysokie powinowactwo do receptorów

Fc R111 na immunologicznych komórkach efektorowych, np. komórkach NK (ang. natural killer). Prowadzi to do apoptozy eozynofili i bazofili w mechanizmie wzmożonej cytotoxiczności zależnej od przeciwciał (ang. antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC), co łagodzi zapalenie eozynofiloze. Leczenie benralizumabem prowadzi do niemal całkowitego zaniku eozynofili w krwi obwodowej w ciągu 24 godzin od pierwszego podania przeciwciała monoklonalnego. Deplacja eozynofili utrzymuje się przez cały okres leczenia. Towarzyszy temu również zmniejszenie ilości białek ziarnistości eozynofili, neurotoksyny eozynofiloze w surowicy oraz białka kationowego eozynofili, a także redukcją liczby bazofili w krwi obwodowej.

Skuteczność kliniczną benralizumabu wykazano poprzez ocenę wpływu przeciwciała na nacieki eozynofiloze w błonie śluzowej oskrzeli. Pacjentów chorych na astmę z podwyższoną liczbą eozynofili w płwocinie (co najmniej 2,5%) oceniano w 12-tygodniowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym I fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym benralizumab podawano podskórnym w dawce 100 lub 200 mg. W tym badaniu mediana zmniejszenia liczby eozynofili w błonie śluzowej dróg oddechowych w porównaniu z wartością początkową wyniosła 96% w grupie leczonej benralizumabem w porównaniu ze zmniejszeniem o 47% w grupie placebo (p=0,039).

Skuteczność kliniczną wykazano w piwoalnych, trzech randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych prowadzonych w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby, trwających od 28 do 56 tygodni u pacjentów w wieku od 12 do 75 lat. W badaniach tych, produkt leczniczy Fasenra podawano w dawce 30 mg co 4 tygodnie w przypadku trzech pierwszych dawek, a następnie co 4 lub 8 tygodni w ramach leczenia uzupełniającego do leczenia podstawowego oraz oceniono w porównaniu z placebo.

W dwóch badaniach nad zaostrzeniem choroby, SIROCCO (Badanie 1) i CALIMA (Badanie 2) udział wzięło łącznie 2510 pacjentów z ciężką niekontrolowaną astmą; 64% kobiet, średni wiek 49 lat. U chorych obserwowano przynajmniej 2 zaostrzenia astmy wymagające leczenia doustnymi lub ogólnoustrojowymi kortykosteroidami (średnio 3) w ciągu ostatnich 12 miesięcy, wynik 1,5 lub wyższy w skali ACQ-6 w fazie przesiewowej oraz zmniejszoną czynność płuc w pomiarze początkowym (FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wyniosła 57,5%), pomimo regularnego leczenia dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych (Badanie 1) bądź średnimi lub dużymi dawkami wGKS (Badanie 2) oraz długo działającymi β2-mimetykami; co najmniej jeden dodatkowy lek kontrolujący objawy podawano odpowiednio u 51% i 41% tych pacjentów.

Oceniono również wpływ stosowanego benralizumabu nad ograniczeniem stosowania doustnych glikokortykosteroidów w leczeniu zaostrzeń astmy. Do badania ZONDA (Badanie 3), włączono w sumie 220 pacjentów chorych na astmę (61% kobiet; średni wiek wyniósł 51 lat). Pacjenci byli codziennie leczeni doustnymi steroidami (dawką od 8 do 40 mg na dobę, mediana 10 mg) dodawanymi do regularnego stosowania dużych dawek wGKS i LABA, z co najmniej jednym dodatkowym lekiem kontrolującym objawy astmy w 53% przypadków. Pod wpływem stosowanego benralizumabu obserwowano



znaczące zmniejszenie rocznego odsetka zaostrzeń w porównaniu z placebo u pacjentów z liczbą eozynofiliów we krwi ≥ 300 komórek/ μ l. Ponadto, zmiana wartości średniej FEV1 względem stanu początkowego wykazała poprawę już po 4 tygodniach leczenia, a korzystny trend obserwowany był do końca badania. Na zmniejszenie liczby zaostrzeń nie miała wpływu początkowa liczba eozynofili w krwi obwodowej. W połączonych danych z Badania 1 i 2 obserwowano liczbowo większe zmniejszenie odsetka zaostrzeń i większą poprawę FEV1 wraz ze zwiększeniem początkowej liczby eozynofiliów we krwi. Ponadto w obu badaniach (1 i 2) u pacjentów leczonych benralizumabem wystąpiło statystycznie istotne złagodzenie objawów astmy w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo. Podobną poprawę na korzyść produktu leczniczego Fasenna obserwowano w wynikach kwestionariusza kontroli astmy i standaryzowanego kwestionariusza jakości życia z astmą dla starszych chorych (> 12 lat).

Elebrato Ellipta, Trelegy Ellipta

We wrześniu 2017 na swoim posiedzeniu plenarnym CHMP pozytywnie zaopiniowało Elebrato Ellipta oraz Trelegy Ellipta do stosowania w przewlekłej chorobie obturacyjnej płuc (oba zawierające trójskładnikową stałą kombinację furoinianu flutykazonu, bromku umeklidynium i wilanterolu generowana z pasywnego inhalatora proszkowego) [4].

Elebrato Ellipta / Trelegy Ellipta (podmiot odpowiedzialny GlaxoSmithKline Trading Services) to produkt leczniczy stosowany w celu złagodzenia objawów POChP ciężkim / umiarkowanym nasileniu, dawkowany raz dziennie. Stosowany jest u dorosłych chorych, u których mimo terapii skojarzonej lekami wziewnymi zwanymi kortykosteroidami i długo działającymi agonistami receptorów β -2 adrenergicznych choroba nie jest dostatecznie dobrze kontrolowana. Rejestrację oparto na wykazaniu korzyści klinicznej w jednym badaniu pivotalnym. W badaniu tym przeprowadzonym z udziałem 1810 pacjentów chorych na POChP, u których mimo codziennego przyjmowania leków w ramach terapii podtrzymującej, choroba nie była kontrolowana w sposób zadowalający. Wykazano że Trelegy Ellipta ułatwia pacjentom oddychanie skuteczniej niż kortykosteroid budesonid stosowany w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów β -2 adrenergicznych formoterolem. Po 24 tygodniach u pacjentów przyjmujących Trelegy Ellipta wartość FEV1 zwiększyła się o 142 ml. Dla porównania – w tym samym czasie u pacjentów stosujących budesonid w skojarzeniu z formoterolem obserwowano zmniejszenie tej wartości średnio o 29 ml. Pacjenci leczeni produktem Trelegy Ellipta zgłaszali częściej poprawę jakości życia w porównaniu z osobami stosującymi lek porównawczy.

Najczęstsze zgłaszane objawy niepożądane to zapalenie błony śluzowej jamy nosowo – gardłowej, ból głowy i zakażenia dolnych dróg oddechowych, w tym zapalenia płuc.

Dupixent

Na posiedzeniu w lipcu 2017 r CHMP pozytywnie zaopiniowało nowy produkt leczniczy do stosowania w atopowym zapaleniu skóry Dupixent (dupilumab) – podmiot odpowiedzialny – Sanofi Aventis Groupe, procedura EMEA/H/C/004390 [5]. Dupixent jest lekiem stosowanym w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych, u których wskazana jest terapia systemowa. Dupixent jest dostępny w postaci ampułko-strzykawek zawierających 300 mg dupilumabu w roztworze do wstrzykiwań podskórnych, zazwyczaj w udo lub brzuch. Pierwszą dawkę stanowią dwa wstrzyknięcia po 300 mg w dwa różne miejsca. Następnie dokonuje się jednego wstrzyknięcia co dwa tygodnie. Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim IgG4 przeciwciałem monoklonalnym swoiście łączącym się z receptorem IL4 i IL13 – IL4R.

Proces rejestracyjny oparto na wynikach trzech pivotalnych badaniach, w których brali udział chorzy na atopowe zapalenie skóry w stopniu umiarkowanym do ciężkiego. W tych badaniach Dupixent okazał się bardziej skuteczny niż placebo w zmniejszaniu zakresu i stopnia nasilenia objawów atopowego zapalenia skóry.

W pierwszym badaniu z udziałem 740 pacjentów, uczestnikom podawano Dupixent lub placebo, każdy z nich w skojarzeniu z miejscowo stosowanym kortykosteroidem. W dwóch pozostałych badaniach, w których uczestniczyło łącznie 1379 chorych, produkt leczniczy Dupixent lub placebo stosowano samodzielnie. Po 16 tygodniach leczenia u 39% chorych uczestniczących w pierwszym badaniu, którym co dwa tygodnie podawano Dupixent, zaobserwowano ustąpienie lub prawie całkowite ustąpienie objawów atopowego zapalenia skóry, w porównaniu z 12% chorych przyjmujących placebo. Łączne wyniki dwóch pozostałych badań wskazują, że u 37% chorych, którym co dwa tygodnie podawano Dupixent, zaobserwowano ustąpienie lub prawie całkowite ustąpienie objawów atopowego zapalenia skóry, w porównaniu z 9% chorych otrzymujących placebo.

Najczęstsze działania niepożądane Dupixent to: reakcje w miejscu iniekcji (zaczerwienienie, obrzęk, świąd), zapalenie spojówek, zapalenie powiek, opryszczka. Stwierdzono, że Dupixent zmniejsza zakres i stopień nasilenia objawów atopowego zapalenia skóry u pacjentów chorych w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, dla których dostępna jest ograniczona liczba wariantów leczenia. Pod względem bezpieczeństwa działania niepożądane leku Dupixent są zazwyczaj łagodne i możliwe do kontrolowania. Nie stwierdzono interakcji między Dupixent i stosowanymi innymi szczepionkami (zarówno zawierającymi żywe, atenuowane jak i nieżywe organizmy).

Produkt ten został również zgłoszony do EMA do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów (> 12 roku życia) z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofiliową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi β 2-mimetykami. Dokumentacja rejestracyjna jest obecnie analizowana.

Prace nadesłano
4.06.2018
Zaakceptowano do
druku 5.06.2017

Konflikt interesów nie występuje. Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo: 1. CHMP. Trydonis London: EMA; 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004702/WC500248505.pdf 2. CHMP. Jorveza. London: EMA; 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004655/WC500241896.pdf 3. CHMP. Fasenna. London: EMA; 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004655/WC500241896.pdf 4. CHMP. Elebrato Ellipta. London: EMA; 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004781/WC500242287.pdf 5. CHMP. Dupixent. London: EMA; 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004390/WC500236510.pdf