

Leiðbeiningar um notkun á mepolizumab (Nucala[®])

Inngangur

Nucala inniheldur virka efnið mepolizumab, einstofna mannaaðlagað mótefni (IgG1, kappa) sem ræðst á interleukín-5 (IL-5) í mönnum af mikilli sækni og sértækni. IL-5 er aðalfrumu-boðefnið sem stýrir vexti og sérhæfingu, nýliðun, virkjun og lifun rauðkyrninga (eosinophils). Mepolizumab hindrar lífvirkni IL-5 við nanómólstyrk með því að hindra bindingu IL-5 við alfakeðju IL-5 viðtakakomplexins sem tjáður er á yfirborði rauðkyrningafrumunnar og kemur þannig í veg fyrir að IL-5 sendi boð og dregur úr framleiðslu og lifun rauðkyrninga.

Ábending

Mepolizumab er ætlað sem viðbótarmeðferð við alvarlegum þrálátum rauðkyrningaastma (e. eosinophilic asthma) hjá fullorðnum sjúklingum.

Skilmerki fyrir að hefja meðferð á mepolizumab eru eftirfarandi:

1. Núverandi meðferð: háir skammtar innöndunarstera ásamt öðru(m) lyfi(jum) með eða án stera til inntöku um munn.
2. Saga um versnun (e. exacerbation): tvær eða fleiri versnanir á síðustu 12 mánuðum.
3. Gildi rauðkyrninga í blóði: ≥ 250 frumur/ μL við upphaf meðferðar eða ≥ 300 frumur/ μL á síðustu 12 mánuðum (greint með rúttínu blóðprufu).

Frábendingar

Ofnæmi fyrir mepolizumab eða hjálparefnum sem finnast í lausninni.

Árangur

Klínísk verkun mepolizumabs

Verkun mepolizumabs í meðferð valins hóps sjúklinga með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma var metin í 3 slembuðum, tvíblindum, klínískum rannsóknum með samhliða hópum, sem stóðu í 24-52 vikur, hjá sjúklingum 12 ára og eldri. Hjá þessum sjúklingum náðist annaðhvort ekki stjórn á astmanum (a.m.k. alvarleg versnun tvisvar sinnum síðastliðna 12 mánuði) með hefðbundinni meðferð, þ.m.t. a.m.k. stórir skammtar barkstera til innöndunar ásamt viðbótar viðhaldsmeðferð, eða þeir voru háðir altækum barksterum. Viðbótar viðhaldsmeðferðir voru m.a. langverkandi beta2-adrenvirkir örvar, lyf sem hafa áhrif á leukotríen, langverkandi múskarín hemlar, teófyllín og barksterar til inntöku.

Þrjár klínískar rannsóknir: DREAM, MENSA og SIRIUS

Í rannsóknunum tveimur á versnun, DREAM og MENSA tóku þátt alls 1.192 sjúklingar. Þar af voru 60% konur, meðalaldur var 49 ár (á bilinu 12-82 ára). Hlutfall sjúklinga á viðhalds-

meðferð með barksterum til inntöku var annars vegar 31% og hins vegar 24%. Sjúklingar þurftu að hafa sögu um tvö eða fleiri tilvik alvarlegrar versnunar á astma síðastliðna 12 mánuði, sem kröfðust meðferðar með barksterum til inntöku eða altækum barksterum og skerta lungnastarfsemi í upphafi (FEV1 <80% fyrir gjöf berkjuvíkkandi lyfs hjá fullorðnum og <90% hjá unglingum). Meðalfjöldi tilvika um versnun árið á undan var 3,6 og áætlað meðalgildi FEV1 fyrir gjöf berkjuvíkkandi lyfs var 60%. Sjúklingar héldu áfram að nota astmalyfin sín meðan á rannsóknunum stóð.

Í rannsókninni á minnkun skammta á barksterum til inntöku, SIRIUS, tóku alls 135 sjúklingar þátt (55% voru konur og meðalaldurinn 50 ár) sem fengu daglega meðferð með barksterum til inntöku (5-35 mg á dag) og stóra skammta af barksterum til innöndunar auk lyfs til viðhaldsmeðferðar.

DREAM rannsóknin: Verkun mismunandi skammta

Í DREAM, slembaðri, tvíblindri, fjölsetra rannsókn með samhliða hópum og samanburði við lyfleysu, sem stóð í 52 vikur hjá 616 sjúklingum með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma, dró mepolizumab verulega úr klínískt marktækri versnun astma (skilgreindri sem versnun astma sem krafðist notkunar á barksterum til inntöku/altækum barksterum og/eða innlagnar á sjúkrahús og/eða heimsóknar á bráðamóttöku) við gjöf skammta sem voru 75 mg, 250 mg eða 750 mg í bláæð samanborið við lyfleysu.

MENSA rannsóknin: fækkun tilvika um versnun

MENSA var slembuð, tvíblind, fjölsetra rannsókn með samhliða hópum og samanburði við lyfleysu þar sem lagt var mat á verkun og öryggi viðbótarmeðferðar með mepolizumab hjá 576 sjúklingum með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma, skilgreindan sem fjöldi rauðkyrninga í útæðablóði sem var meiri eða jafn og 250 frumur/míkról í upphafi meðferðar eða meiri eða jafn og 300 frumur/míkról á síðastliðnum 12 mánuðum. Sjúklingar fengu 100 mg af mepolizumab undir húð, 75 mg af mepolizumabi í bláæð eða lyfleysu einu sinni á fjögurra vikna fresti í 32 vikur. Aðalendapunkturinn var tíðni klínískt marktækrar versnunar astma og lækkun tíðni í báðum mepolizumab meðferðarörmunum var tölfræðilega marktæk í samanburði við lyfleysu ($p < 0,001$) meðan á rannsókninni stóð, að undanskildum skammtinum af barksterum til inntöku sem var minnkaður á 4 vikna fresti á skammta-minnkunar tímabili barkstera (vikur 4-20), svo lengi sem stjórn hélst á astmanum.

Aðalendapunkturinn var hlutfallsleg minnkun á daglegum skammti barkstera til inntöku (vikur 20-24), með áframhaldandi stjórn á astmanum samkvæmt skilgreindum flokkum fyrir skammta-minnkun. Í fyrirfram skilgreindum flokkum var m.a. hlutfallsleg minnkun á bilinu frá 90-100% minnkun, til engrar minnkunar á prednisónskammti frá lokum bestunartímabilsins. Samanburður á milli mepolizumabs og lyfleysu var tölfræðilega marktækur ($p = 0,008$).

Niðurstöður DREAM/MEANSA/SIRIUS

- Mepolizumab, sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með alvarlegan rauðkyrninga astma, fækkaði tilfellum astmakasta (~50%) klínískt og tölfræðilega marktækt samanborið við lyfleysu.
- Mepolizumab náði sambærilegum áhrifum á astmaköst, lungnastarfsemi og lífsgæði óháð því hvort lyfið væri gefið í æð eða undir húð.
- Hjá sjúklingum sem þurftu daglega að taka inn stera um munn til að halda niðri astmanum, hafði mepolizumab marktæk stera sparandi áhrif, fækkaði astmaköstum og bætti stjórnun á astma einkennum.
- Mepolizumab þoldist vel með aukaverkanaprófíl sambærilegan lyfleysu.
- Mepolizumab sýndi fram á áhrifaríka einstaklingsmiðaða astma meðferð hjá sjúklingum með alvarlegan rauðkyrninga astma.

Aukaverkanir

Í klínískum rannsóknum hjá einstaklingum með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma, voru algengustu aukaverkanirnar sem greint væri frá meðan á meðferð stóð höfuðverkur, viðbrögð á stungustað og bakverkur. Alls hafa 915 einstaklingar með alvarlegan þrálátan rauðkyrningaastma fengið skammt af mepolizumabi undir húð eða í bláæð í klínískum rannsóknum sem stóðu í 24 til 52 vikur. Hér fyrir neðan eru aukaverkanir úr tveimur rannsóknum með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum sem fengu mepolizumab 100 mg undir húð (n=263).

Mjög algengar aukaverkanir: Höfuðverkur.

Algengar aukaverkanir: Neðri öndunarfærasýking, þvagfærasýking, kokbólga, ofnæmisviðbrögð (altækt ofnæmi), nefstífla, verkur ofarlega í kvið, exem, bakverkur, viðbrögð tengd lyfjagjöf (altæk, ekki ofnæmi), staðbundin viðbrögð á stungustað og hiti.

Skammtar og lyfjagjöf

Ráðlagður skammtur af mepolizumab er 100 mg undir húð á 4 vikna fresti. Mepolizumab er ætlað til langtíma meðferðar. Íhuga skal þörf fyrir áframhaldandi meðferð a.m.k. árlega og hún byggð á mati læknisins á alvarleika sjúkdómsins og árangri við að ná stjórn á versnun.

Umsóknarferli

Sótt er um heimild til að nota lyfið til Lyfjanefndar LSH. Í umsókninni skal koma fram aldur sjúklings, sjúkdómar, færnismat og sjúkdómsstaða, ásamt upplýsingum um fyrri meðferð. Uppfylli sjúklingur skilyrði þessara leiðbeininga er heimild veitt til eins árs. Þurfi sjúklingur á frekari meðferð að halda þarf að sækja um heimild að nýju þar árangursmat meðferðarinnar liggur fyrir. Ágreiningi varðandi afgreiðslu umsóknar skal vísað til framkvæmdastjóra lækninga Landspítalans, til endanlegs úrskurðar.

Höfundur og ábyrgðarmaður

María I Gunnbjörnsdóttir, læknir

Leiðbeiningarnar voru samdar í maí 2016 og verða endurskoðaðar eigi síðar en að þremur árum liðnum, en fyrir ef ástæða þykir til.

Heimildir

Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez P; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014 Sep 25;371(13):1198-207.

Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord ID; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014 Sep 25;371(13):1189-97.

von Bülow A, Kriegbaum M, Backer V, Porsbjerg C. The prevalence of severe asthma and low asthma control among Danish adults. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014 Nov-Dec;2(6):759-67.

Viðbót 14/10 2016 Ábyrðarmaður KL, eftir samtal við Guðrúnu Gylfadóttur í LGN.

Breyting í texta í samræmi við samþykkt Lyfjagreiðslunefndar þann 26/9 2016 þar sem skilmerkjum fyrir notkun mepolizumab var breytt þannig að gildi rauðkyrninga í blóði var hækkað í: ≥ 250 frumur/ μL við upphaf meðferðar.

Þetta gildi var áður ≥ 150 frumur/ μL í samræmi við fyrirliggjandi rannsóknir.