Baloxavir marboxil jako opcja terapeutyczna w leczeniu grypy w Polsce

Michał Mazuchowski¹, Łukasz Puchała²

¹ Wydział Lekarski, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, Polska; (student)

² Katedra Farmakologii i Toksykologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Baloxavir marboxil as a therapeutic option to treat influenza in Poland

Searching for new drugs for the treatment of influenza is important due to the epidemiological significance of this disease entity, affecting a significant percentage of people around the world. Preventive vaccinations, which significantly improve the overall epidemiological situation in the analysed population, cannot completely solve the problem, which results from numerous pharmacological and social conditions. Among drugs available in Poland now are amantadine, rimantadine, oseltamivir and zanamivir, but their effectiveness is not satisfactory, and from the other hand can be hard to use among patients not prepared to use inhalators.

Baloxavir marboxil is one of the newest influenza A and B medications approved in Japan (2018), the United States of America (2019) and Australia, Canada and Switzerland (2020). It works by inhibiting a specific viral cap-dependent endonuclease and blocking RNA transcription in the infected cell. A single administration of 40 or 80 mg of the drug up to 48 hours after the onset of symptoms results in a reduction in viral load and the duration of fever and other symptoms of the disease, usually without serious side effects, like diarrhoea, nausea and headache, and can be used in children after dose adjustment according to their weight. Clinical trials show that reducing the duration of symptoms is not significantly different from other drugs. But oral administration in one dose and a 48 hour treatment window, longer than other drugs in this sentencing, may be taken as the most important advantages. The disadvantages are the possibility of resistance occurring after just one administration, the high cost, and accessibility problems.

Baloxavir marboxil is an effective drug against the influenza virus and is used both in the treatment and prevention of adults and children over 12 years of age. The factors limiting the applicability are the price higher than other therapies and the lack of registration in the European Union, which, however, does not exclude the possibility of use.

Keywords: baloxavir marboxil, influenza, vaccinations, pharmaceutical care.

Adres do korespondencji

Łukasz Puchała, Katedra Farmakologii i Toksykologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, ul. Warszawska 30, 10-082 Olsztyn, Polska, e-mail: lukasz.puchala@uwm.edu.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.08.27

Zaakceptowano: 2020.09.24

Opublikowano on-line: 2020.09.28

DOI

10.32383/farmopol/127828

ORCID

Michał Mazuchowski (ORCID iD: 0000-0002-0502-2976)

Łukasz Puchała (ORCID iD: 0000-0003-0009-947X)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie, na licencji CC BY NC <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Wstęp

Grypa jest chorobą wirusową dotykającą rocznie miliony osób w Polsce i na świecie, wywołującą znaczące skutki zdrowotne, ekonomiczne i społeczne. Wśród leków zarejestrowanych w Polsce do leczenia grypy można wskazać amantydynę i rymantydynę, niezalecane ze względu na wysoką oporność wirusów oraz inhibitory neuraminidazy takie jak: oseltamivir i zanamivir, przydatne szczególnie w profilaktyce wśród osób narażonych za kontakt z wirusem grypy.

Baloxavir marboxil

Baloxavir marboxil jest jednym z najnowszych leków przeznaczonych do leczenia ostrej niepowikłanej grypy typu A i B. Może zostać również wykorzystany do leczenia grypy wywołanej wirusem typu C, powodującego zwykle lekkie objawy oraz typu D powodującego chorobę u bydła [1]. Został dopuszczony do użytku w lutym 2018 r. w Japonii [2], w październiku 2019 r. w Stanach Zjednoczonych Ameryki (USA) [3] i w 2020 r. w Australii, Kanadzie i Szwajcarii [4–6].

Omawiany lek wykazuje nowatorski mechanizm działania, który polega na blokowaniu specyficznej wirusowej endonukleazy, wchodzącej w skład kompleksu wirusowej polimerazy RNA, przez co hamuje transkrypcję mRNA w komórce zarażonej wirusem grypy, ostatecznie uniemożliwiając syntezę białek wirusa. Polimeraza RNA obecna w wirusie grypy typu A składa się z 3 podjednostek:

- PB1 (*Influenza RNA-dependent RNA polymerase subunit PB1*), będącej polimerazą *per se*;
- PB2 (*Influenza RNA-dependent RNA polymerase subunit PB2*) przyłączającej się do struktury CAP1 RNA;
- PA (*Polymerase acid subunit*) będącej fosfoproteiną, wykazującą aktywność proteazową i endonukleazową (ang. *cap-dependent endonuclease*).

Baloxavir blokuje jednostkę PA, uniemożliwiając transkrypcję RNA na wczesnym etapie. Ze względu na szczególną rolę endonukleazy zawartej w podjednostce PA, regulującej tworzenie tzw. „czapczek” (ang. *cap*), baloxavir jest opisywany jako „*cap-dependent endonuclease inhibitor*” (**rycina 1**).

Wykazano istnienie szczepów wirusów grypy, które wykształciły już mechanizmy oporności na baloxavir marboxil. Mechanizm polega na zamianie izoleucyny w pozycji 38 na inny aminokwas (tyrozynę, metioninę lub fenyloalaninę) w podjednostce PA polimerazy RNA, co powoduje zmianę jej konformacji przestrzennej, uniemożliwiając

przyłączenie się baloxaviru i zmniejszoną wrażliwość na lek, natomiast zmiana na walinę nie powoduje zmniejszenia wrażliwości. Efekt ten jest bardziej widoczny w wirusach grypy typu A [3, 7–9]. Skutkiem powyższych zmian może być wykształcenie się oporności wirusa na leczenie, a także możliwy jej rozwój w populacji.

Baloxavir marboxil u osób powyżej 12 r.ż. jest stosowany jednorazowo w dawce 40 mg p.o. dla osób o masie ciała mniejszej od 80 kg, oraz 80 mg p.o. dla pacjentów, których masa ciała przekracza 80 kg. Dostępny jest w formie tabletek zawierających 20 mg lub 40 mg baloxaviru marboxilu [2, 10]. Szczególną wartością, którą wykazuje nowy lek jest wygoda i łatwość użycia, ponieważ jest przyjmowany jednorazowo doustnie. Nie ma więc potrzeby przestrzegania prawidłowości dalszego dawkowania lub przechowywania leku w odpowiednich warunkach przez dłuższy czas, co wydaje się być szczególnie istotne w opiece nad osobami samotnymi lub o ograniczonej sprawności, wymagającymi pomocy w codziennym funkcjonowaniu. Możliwość zakończenia farmakoterapii podczas jednorazowego doustnego podania leku może być znaczącym ułatwieniem. W organizmie baloxavir marboxil jest metabolizowany do aktywnego kwasu baloxaviru, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 4 godzin i praktycznie nie jest wydalany przez nerki [11, 12], a jego czas półtrwania wynosi około 80 godzin [12, 13]. Lek jest metabolizowany przez UGT 1A3 (*UDP-glukuronyltransferaza podtyp 1A3*), koniugowany z kwasem glukuronowym i wydzielany do żółci. Około 80% leku jest usuwane w ten sposób wraz z kałem. Lek ma niewielki wpływ na metabolizm cytochromu P450 3A4 [2, 14].

Ocena efektywności leczenia

Ocenę skuteczności w ograniczeniu ryzyka zakażenia prowadzono w warunkach laboratoryjnych. Wykazano, że dawka zakaźna dla 50% hodowli tkankowych (TCID₅₀) była prawie 3-krotnie wyższa dla baloxaviru (4,8 log₁₀ TCID₅₀/mL) niż dla placebo (1,3 log₁₀ TCID₅₀/mL) oraz wyższa dla oseltamiviru (2,8 log₁₀ TCID₅₀/mL), co oznacza, że do zainfekowania 50% hodowli komórkowych potrzebne jest prawie 3-krotnie więcej wirusów w obecności baloxaviru niż przy jego braku w środowisku [15]. Dalsza część badań w warunkach klinicznych dotyczyła obecności wirusa w wymazie z górnych dróg oddechowych po zakończeniu terapii poszczególnymi lekami. Po leczeniu baloxavirem wirus w ilości infekcyjnej był wykrywany przez 24 godziny, podczas leczenia oseltamivirem przez 72 godziny w porównaniu do 96 godzin w przypadku placebo [2, 15].

Rycina 1. Schemat mechanizmu działania baloxaviru marboxilu [7]. (CC BY 4.0)

Figure 1. Diagram of the mechanism of action of baloxavir marboxil [7]. (CC BY 4.0)

Działania niepożądane i interakcje

Do objawów niepożądanych po podaniu baloxaviru należą: biegunka, ból głowy, wzrost stężenia ALT i AST we krwi, wymioty, nudności. Natomiast nie zaobserwowano groźnych działań niepożądanych po podaniu baloxaviru [2, 14–16]. Częstotliwość występowania objawów niepożądanych jest porównywalna z częstotliwością ich występowania w grupie przyjmującej placebo lub inne leki: oseltamivir, peramivir, laninamivir [11]. Wymioty, które wystąpiły po upływie co najmniej godziny od podania leku nie powodowały zmniejszenia stężenia baloxaviru w osoczu, co sugeruje szybkie wchłanianie leku po podaniu doustnym [16].

Baloxavir może być bezpiecznie stosowany u dzieci od 1 do 11 r.ż. po dostosowaniu dawki do wagi pacjenta, jednak dokładna dawka na kg m.c. nie została zaproponowana [16]. Minimalna waga dziecka bezpieczna do podaży standardowej dawki (40 mg) baloxaviru wynosi pomiędzy 5 kg m.c. [16], a 10 kg m.c. [3].

Wykazano, że baloxavir hamuje replikację wirusa, nie wykazując przy tym działania cytotoksycznego [7]. Profil bezpieczeństwa nie został określony dla kobiet w ciąży i karmiących piersią oraz

Istotnym czynnikiem decydującym o skuteczności leczenia przeciwwirusowego jest czas, który upłynął do ujawnienia pierwszych objawów do momentu podania leku. Wykazano, że podanie dawki baloxaviru w ciągu 24 godzin powodowało skrócenie objawów średnio o 32,8 godziny w porównaniu z placebo oraz o 13,2 godziny po podaniu między 24 a 48 godziną od wystąpienia objawów [15]. Wobec powyższego, leczenie rozpoczyna się na podstawie jedynie objawów klinicznych, a nie wyników testu PCR potwierdzającego obecność wirusa w górnych drogach oddechowych, w celu zachowania 48-godzinnej okienka terapeutycznego.

Badania kliniczne wykazały skrócenie objawów typowych dla przebiegu grypy w porównaniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu grypy: zanamivirem o 19,96 godzin [11]. Uzyskane wyniki wskazują również, że czas występowania objawów po podaniu baloxaviru marboxilu nie różni się znacząco w porównaniu z podaniem innych leków: oseltamiviru, peramiviru i laninamiviru [11, 15].

Skrócenie czasu trwania gorączki po podaniu baloxaviru analizowano w kilku badaniach [11] i nie różni się znacząco w porównaniu z zanamivirem, oseltamivirem, peramivirem i laninamivirem [11].

u osób z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby. Brak jest informacji o wpływie leku na prowadzenie pojazdów mechanicznych. Należy uwzględnić możliwość wystąpienia ewentualnych interakcji między lekiem a żywnością lub suplementami diety zawierającymi jony metali wielowartościowych, ze względu na ograniczenie biodostępności [10].

Nie zaobserwowano niekorzystnych interakcji pomiędzy baloxavirem a oseltamivirem [14], badania na myszach wykazały ich synergistyczne działanie [17]. Nie obserwowano krzyżowej oporności na baloxavir i oseltamivir oraz favipiravir [9], co oznacza, że baloxavir może być stosowany w szerokiej grupie pacjentów, wcześniej nieskutecznie leczonych ww. lekami.

Podsumowanie

Baloxavir marboxil jest skutecznym lekiem przeciwko wirusowi grypy i znajduje zastosowanie w leczeniu oraz profilaktyce dorosłych i dzieci powyżej 12 roku życia. Czynnikiem wyróżniającym go wśród dostępnych leków są: najdłuższy czas od wystąpienia objawów, po którego upływie lek będzie skuteczny (48h), oraz ujęcie całej terapii w postaci jednorazowej dawki doustnej. Pozostałe leki są stosowane dożylnie w ciągu 6 godzin od wystąpienia objawów (peramivir) lub wziewnie (zanamivir). Terapie doustne wymagają podawania leku przez kilka dni (oseltamivir). Brak oporności krzyżowej z pozostałymi lekami daje możliwość zastosowania po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.

Jego ewentualne zastosowanie w Polsce może być utrudnione. Pomimo braku rejestracji, istnieje możliwość sprowadzenia go w formie importu docelowego, jednak czas trwania wymaganych procedur może zająć czas liczony w tygodniach, co znacznie przekracza 48-godzinne „okno terapeutyczne”, w którym można rozpocząć leczenie. Rozwiązaniem mogłyby być scentralizowane działania, w formie wprowadzenia do obrotu serii leku za zgodą odpowiednich służb. Warto zwrócić uwagę na koszt terapii baloxavirem, który niezależnie od dawki w USA wynosi około 160 USD, gdzie dla porównania koszt terapii oseltamivirem ok. 45 USD. W warunkach polskich koszt opakowania leku zawierającego oseltamivir będzie znacząco niższy.

Piśmiennictwo

- Mishin VP, Patel MC, Chesnokov A, Cruz JD La, Nguyen HT, Lollis L, et al. Susceptibility of Influenza A, B, C, and D Viruses to Baloxavir. *Emerg Infect Dis.* 2019; 25(10): 1969–1972. DOI: 10.3201/eid2510.190607.
- Heo YA. Baloxavir: First Global Approval. *Drugs.* 2018; 78(6): 693–697. DOI: 10.1007/s40265-018-0899-1.
- Takashita E, Kawakami C, Ogawa R, Morita H, Fujisaki S, Shirakura M, et al. Influenza a(H3N2) virus exhibiting reduced susceptibility to baloxavir due to a polymerase acidic subunit I38T substitution detected from a hospitalised child without prior baloxavir treatment, Japan, January 2019. *Euro-surveillance* 2019; 24(12): 1–4. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.12.1900170.
- International work-sharing initiative - Baloxavir marboxil (Xofluza) | Therapeutic Goods Administration (TGA) [Internet]. [cited 2020 Sep 15]. (proszę wpisać link)
- Summary Basis of Decision - Xofluza - Health Canada [Internet]. [cited 2020 Sep 15]. (proszę wpisać link)
- Public Summary SwissPAR - Xofluza® (baloxavir marboxil) [Internet]. [cited 2020 Sep 15]. (proszę wpisać link)
- Noshi T, Kitano M, Taniguchi K, Yamamoto A, Omoto S, Baba K, et al. In vitro characterization of baloxavir acid, a first-in-class cap-dependent endonuclease inhibitor of the influenza virus polymerase PA subunit. *Antiviral Res.* 2018; 160: 109–17. DOI: 10.1016/j.antiviral.2018.10.008.
- Huarte M, Sanz-Ezquerro JJ, Roncal F, Ortín J, Nieto A. PA Subunit from Influenza Virus Polymerase Complex Interacts with a Cellular Protein with Homology to a Family of Transcriptional Activators. *J Virol.* 2001; 75(18): 8597–8604. DOI: 10.1128/jvi.75.18.8597-8604.2001.
- Omoto S, Speranzini V, Hashimoto T, Noshi T, Yamaguchi H, Kawai M, et al. Characterization of influenza virus variants induced by treatment with the endonuclease inhibitor baloxavir marboxil. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 1–15. DOI: 10.1038/s41598-018-27890-4.
- Xofluza Prescribing Information Dostępny w internecie https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210854s000lbl.pdf (dostęp 15.09.2020).
- Taieb V, Ikeoka H, Ma F-F, Borkowska K, Aballéa S, Tone K, et al. A network meta-analysis of the efficacy and safety of baloxavir marboxil versus neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza in otherwise healthy patients. *Curr Med Res Opin.* 2019; 35(8): 1355–1364. DOI: 10.1080/03007795.2019.1584505.
- Koshimichi H, Ishibashi T, Kawaguchi N, Sato C, Kawasaki A, Wajima T. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the Novel Anti-influenza Agent Baloxavir Marboxil in Healthy Adults: Phase I Study Findings. *Clin Drug Investig.* 2018; 38(12): 1189–1196. DOI: 10.1007/s40261-018-0710-9.
- Baker DE. Baloxavir Marboxil. *Hosp Pharm.* 2019; 54(3): 165–169. DOI: 10.1177/0018578719841044.
- Kawaguchi N, Koshimichi H, Ishibashi T, Wajima T. Evaluation of Drug-Drug Interaction Potential between Baloxavir Marboxil and Oseltamivir in Healthy Subjects. *Clin Drug Investig.* 2018; 38(11): 1053–1060. DOI: 10.1007/s40261-018-0697-2.
- Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, De Jong MD, Hurt AC, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *N Engl J Med.* 2018; 379(10): 913–923. DOI: 10.1056/NEJMoa1716197.
- Hirotsu N, Sakaguchi H, Sato C, Ishibashi T, Baba K, Omoto S, et al. Baloxavir Marboxil in Japanese Pediatric Patients With Influenza: Safety and Clinical and Virologic Outcomes. *Clin Infect Dis.* 2019; 1–11. DOI: 10.1093/cid/ciz908.
- Fukao K, Noshi T, Yamamoto A, Kitano M, Ando Y, Noda T, et al. Combination treatment with the cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir marboxil and a neuraminidase inhibitor in a mouse model of influenza A virus infection. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74(3): 654–662. DOI: 10.1093/jac/dky462.