Э. Компалати

Карбамилированный мономерный аллергоид для лечения респираторной аллергии: преимущества Лайс®

Клиника аллергических и респираторных заболеваний
Университет г. Генуи, Италия

Отделение научной медицины, Лофарма Спа,
Милан, Италия

Москва 12.03.13

Риск/польза

Другие способы приема

Меморандум ВОЗ 1998

- **СИТ** предназначена для лечения ***респираторной*** аллергии и аллергии на ***яд*** насекомых

- **СИТ** - **<u>единственный метод</u>**, способный **<u>изменить естественное течение аллергии</u>**

СЛИТ...из литературных источников

- О летальных случаях нет сообщений
- Нет разницы по частоте заболевания среди детей и взрослых
- Большинство реакций легкие и локализуются в слизистой оболочке рта или желудочно-кишечном тракте (частота возникновения **≈ 40-75%**)
- Известно незначительное число серьезных системных реакций (0,26%)

Cox LS et al., JACI, 2006
Radulovic S et al., Allergy, 2011
Passalacqua G. et al., Curr Drug Saf, 2007
Ibañez MD et al., Pediatr Allergy Immunol, 2007

Случаи анафилаксии на СЛИТ

Отчет	Возраст-пол	Аллерген	Производитель
Antico 2006 - Italy	36 л-женщина	Латекс	ALK-Abellò
Dunsky 2006 -USA	31 г- женщина	Микс	Greer
Eifan 2007 - Turkey	11 л- девочка	Клещи, 5 трав	Stallergenes
Blazowski 2008 - Poland	16 л- девочка	Клещи	Stallergenes
Rodreguez- Perez 2008-Mexico	27 л-женщина	Микс	неизвестно
Rodreguez- Perez 2008-Mexico	7 л-девочка	Клещи, деревья	неизвестно
Rodreguez- Perez 2008-Mexico	11 л- мальчик	Клещи	неизвестно
De Groot 2009 - Netherland	13 л- мальчик	Травы	ALK-Abellò
De Groot 2009 - Netherland	27 л-женщина	Травы	ALK-Abellò
Buyukozturk 2010 - Turkey	взрослый	Латекс	ALK-Abellò
Buyukozturk 2010 - Turkey	Взрослый	Латекс	ALK-Abellò

1/100 миллионов приемов

Иммунотерапия:
нежелательные явления

Естественная экспозиция

Специфичность

specificity

Иммунотерапия

Пост-экспозиция

Аллерген

Тучная клетка

Немедленная секреция медиаторов

Поздняя фаза воспаления

Токсические белки лейкотриены IL-3, IL-6

Эозинофил

Fragments

IL-4
IL-5
IL-13

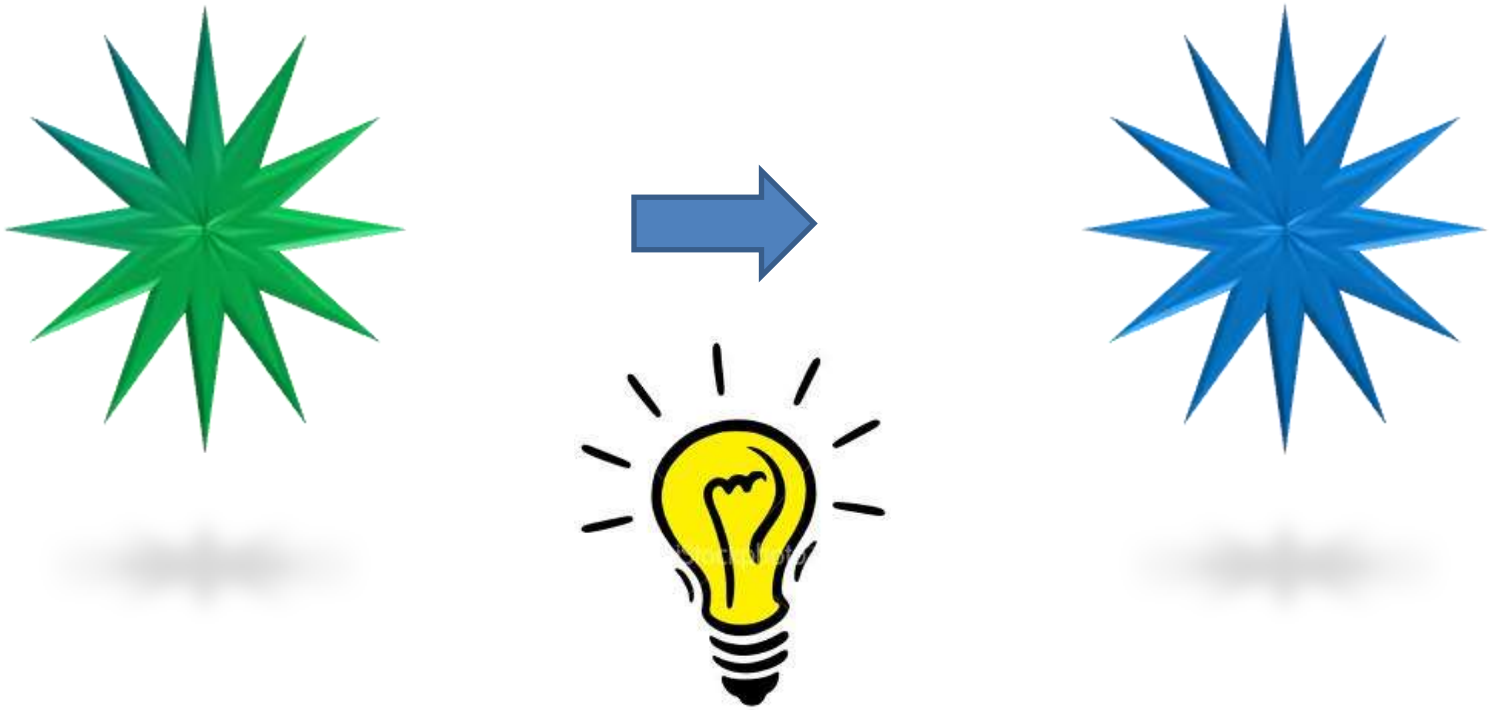
Th2 лимфоцит

Базофил

Медиаторы IL-4

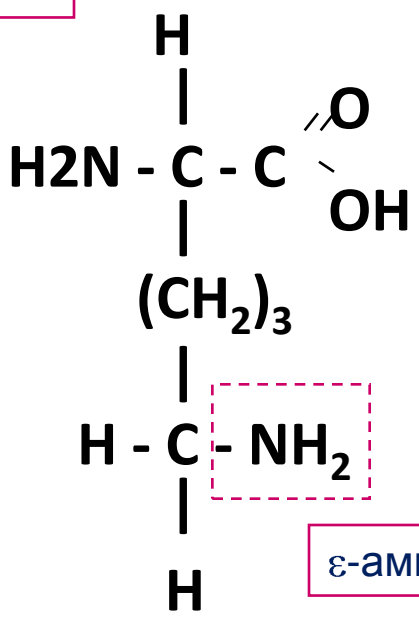
Антиген представляющая клетка

ЛАЙС ®
от АЛЛЕРГЕНА…к АЛЛЕРГОИДУ



Лайс® - это модифицированный аллерген
Получен путем реакции с цианатом калия

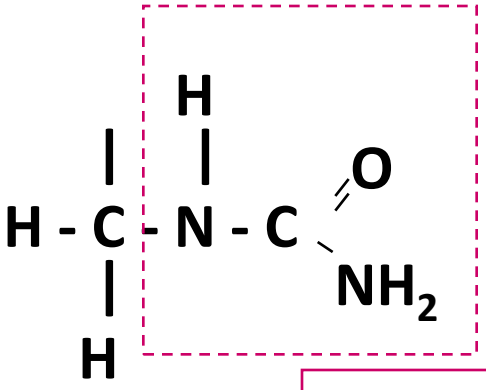
ЛИЗИН:



ε-аминогруппа

+ KCNO →

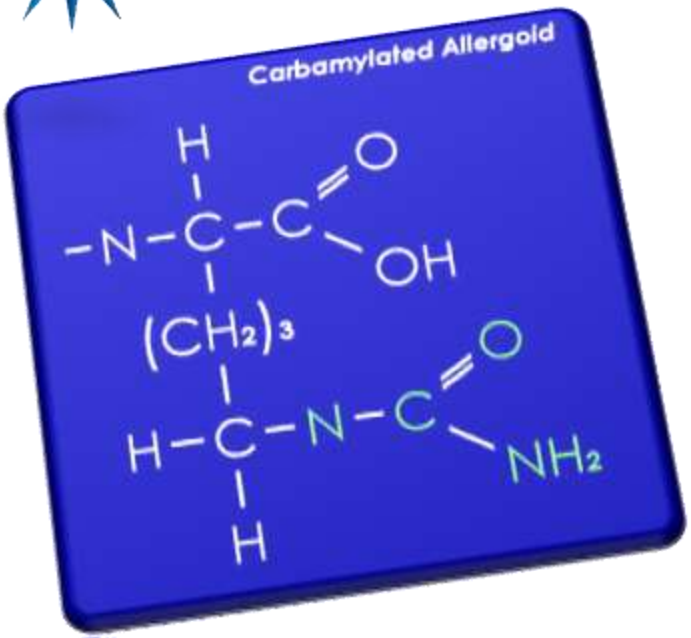
ГОМОЦИТРУЛЛИН



Уреидная группа

“карбамилирование”

Результаты химической модификации



1

СОХРАНЕНИЕ
размера молекул
-мономерность-

2

Резкое СОКРАЩЕНИЕ
взаимодействий со специфическими IgE
-сниженная аллергенность-

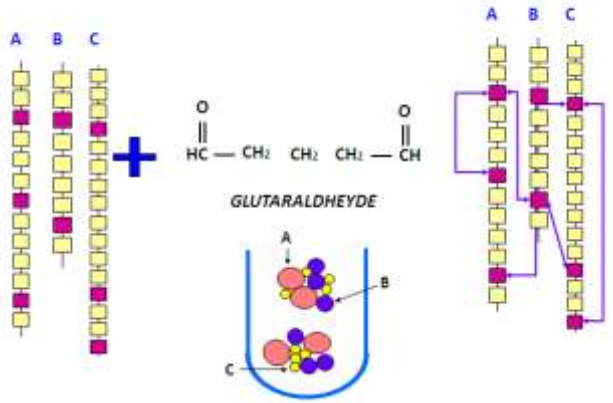
3

НЕТ
изменения Т-эпитопов
-сохраненная иммуногенность-

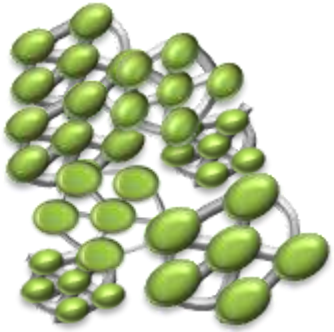
4

УСТОЙЧИВОСТЬ
к энзиматической деградации
-высокая биодоступность-

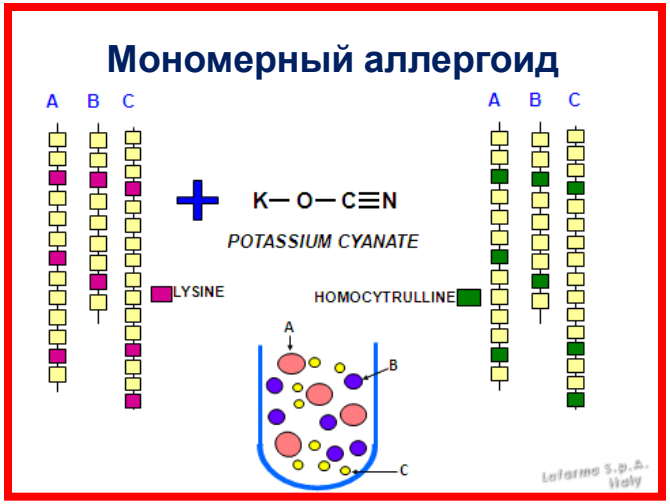
Известные полимерные аллергоиды



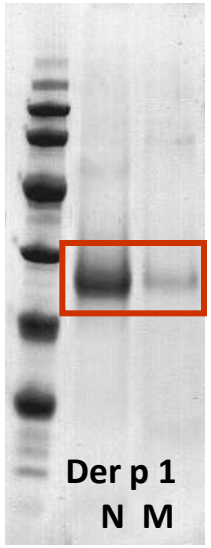
полимерный >1000 kD



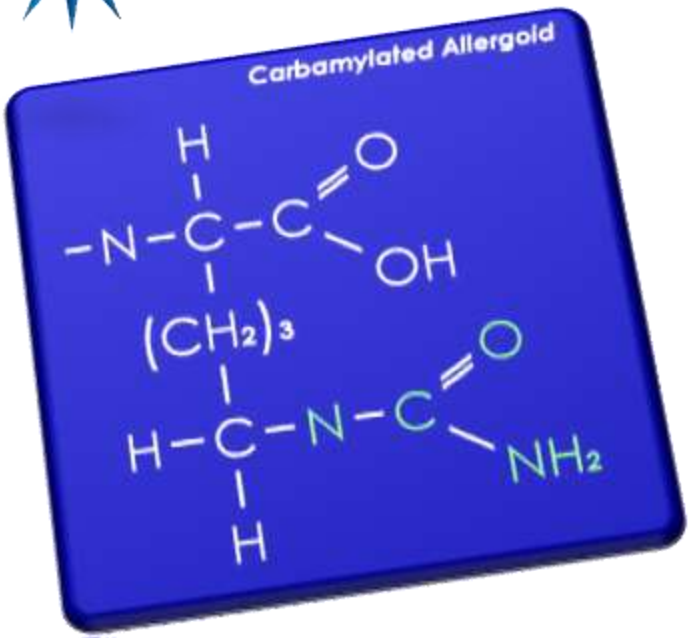
Мономерный аллергоид



мономерный ~40 kD



Результаты химической модификации



1 СОХРАНЕНИЕ
размера молекул
-мономерность-

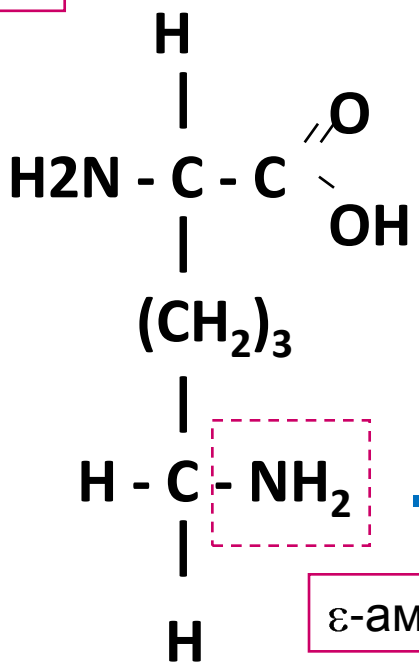
2 Резкое СОКРАЩЕНИЕ
взаимодействий со специфическими
IgE
-сниженная аллергенность-

3 НЕТ
изменения Т-эпитопов
-сохраненная иммуногенность-

4 УСТОЙЧИВОСТЬ
к энзиматической деградации
-высокая биодоступность-

НАТИВНЫЙ АЛЛЕРГЕН

ЛИЗИН:



ε-аминогруппа

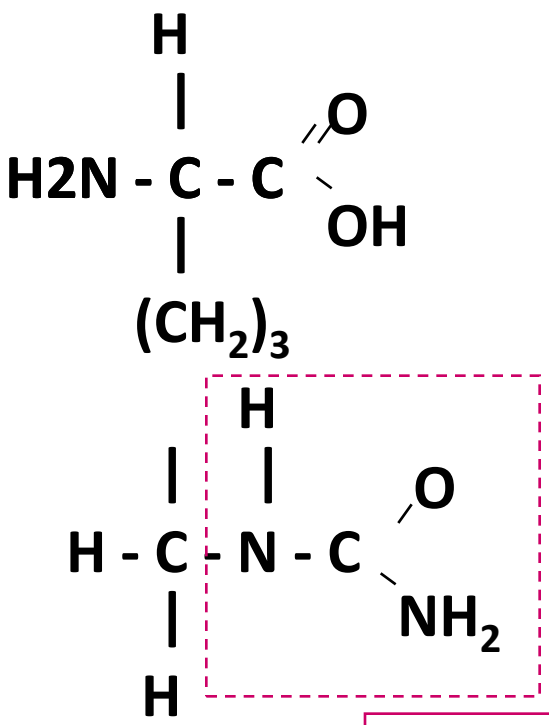
IgE-взаимодействие

Аллерген - Антитело

Побочные эффекты

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ АЛЛЕРГЕН - ЛАЙС®

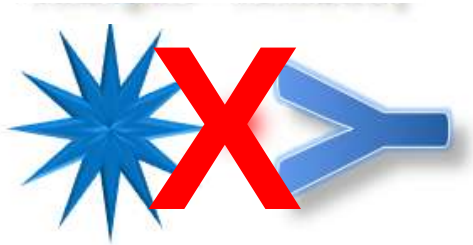
ГОМОЦИТРУЛЛИН:



Уреидная группа

НЕТ IgE-взаимодействия

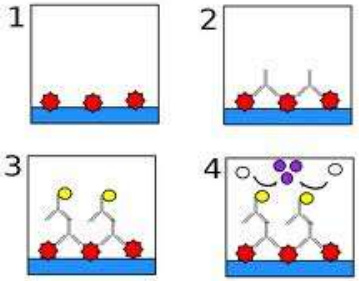
Аллергоид - антитело

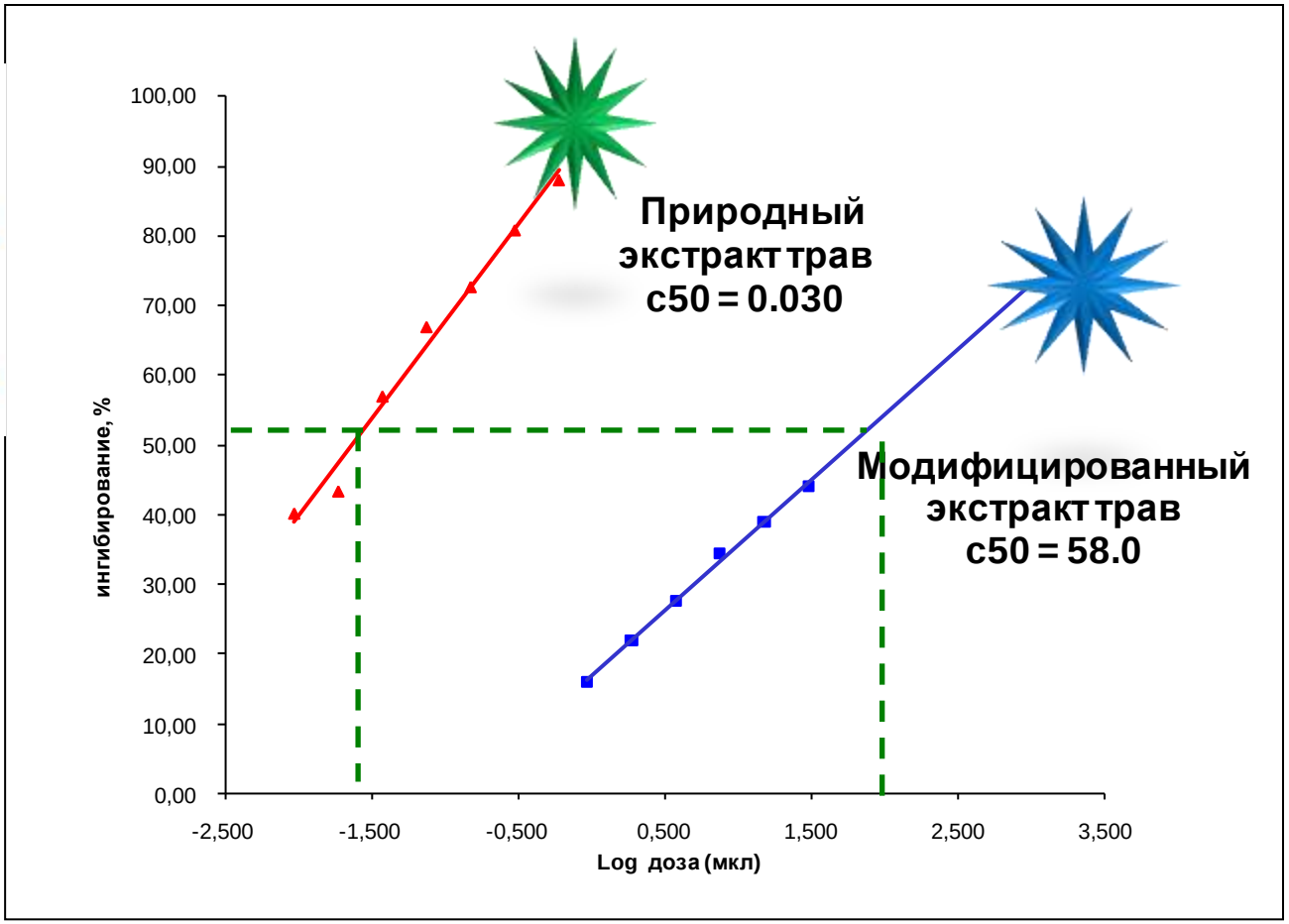


НЕТ побочных эффектов

СНИЖЕННАЯ IgE-реактивность Лайс, продемонстрированная *in-vitro*

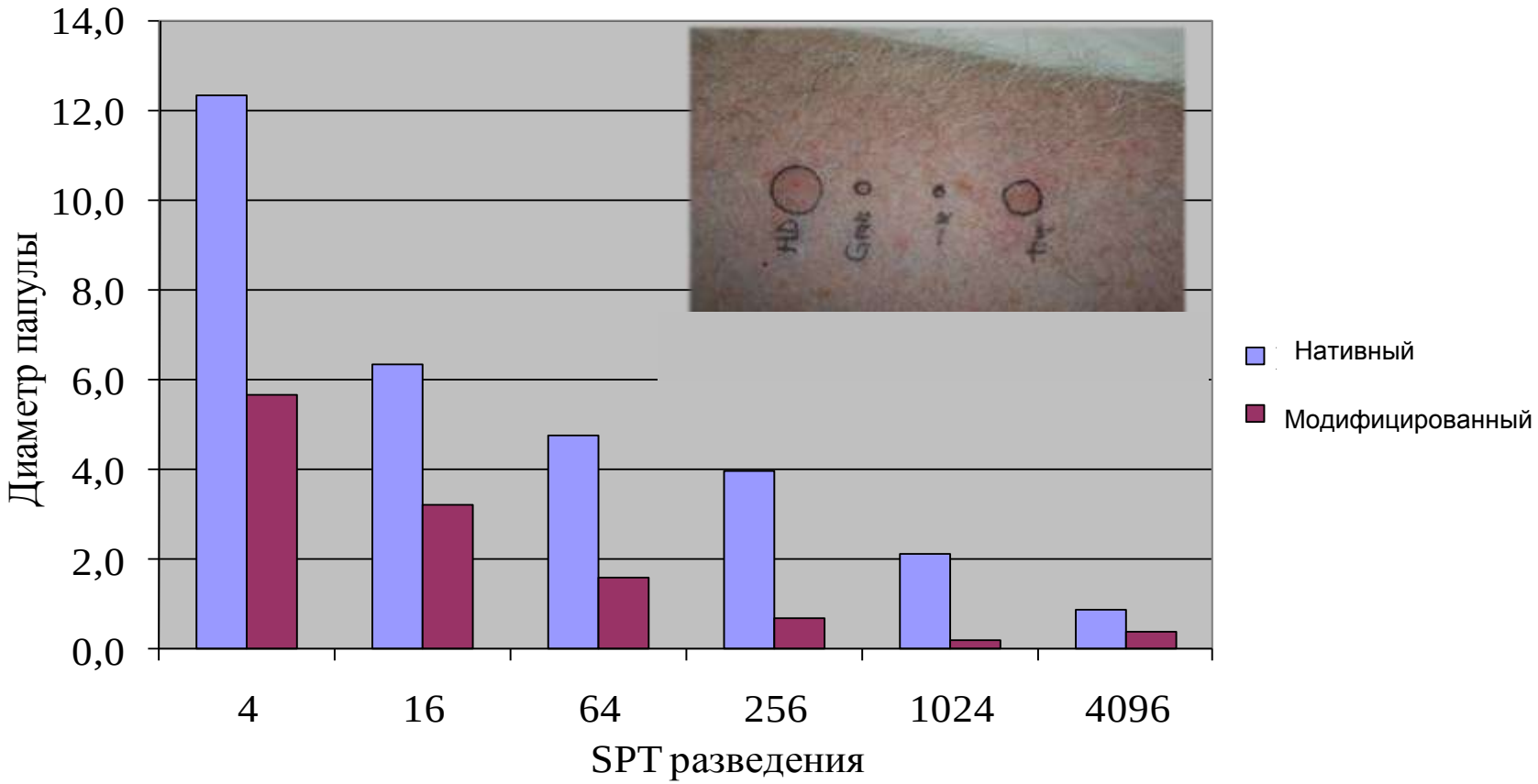
(сравнение активности нативного и модифицированного экстрактов трав с помощью EAST-ингибирования)





СНИЖЕННАЯ IgE-реактивность Лайс, продемонстрированная *in-vivo*

Сравнение активности
нативного и модифицированного экстрактов трав с помощью SPT



ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Данные литературы

PubMed

СЛИТ традиционными аллергенами

Частота побочных эффектов:

Местные: 40-70%

Системные: <5%

СЛИТ Лайс®

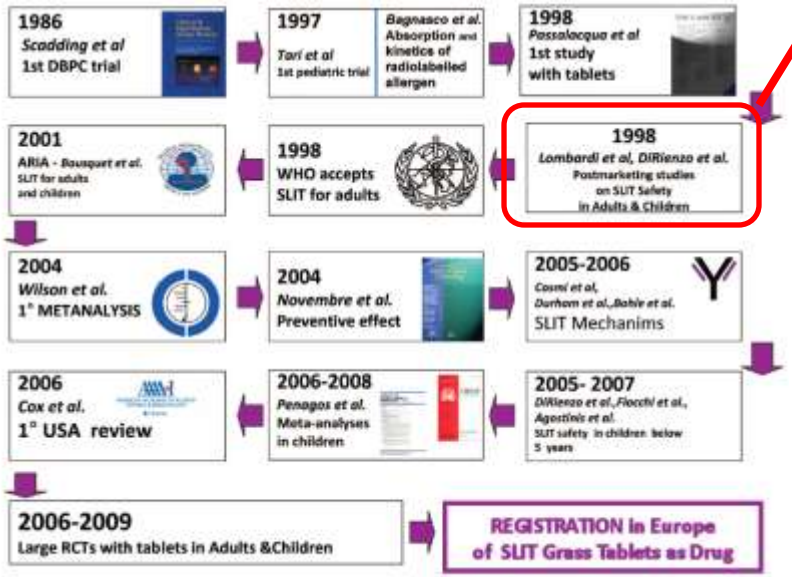
Частота побочных эффектов:

Местные: редко

Системные: редко

Данных о серьезных реакциях НЕТ

ВСЕМИРНАЯ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
СЛИТ Меморандум 2009



SLIDE 1. History of sublingual immunotherapy.

Безопасность СЛИТ взрослых мономерным аллергоидом ЛАЙС® : мультицентровое <u>постмаркетинговое наблюдение</u>

C.Lombardi et al. 2001

198 пациентов

32800 доз

Наблюдение : 3 года

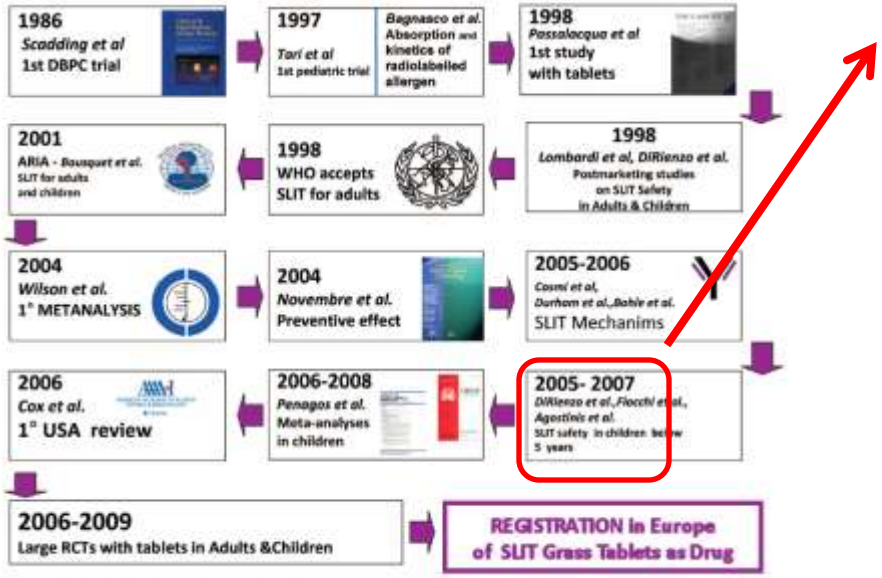
Пыльца, клещи

ЛАЙС®

Процент нежелательных явлений : <7.5%

(17 случаев – 15 легких, 2 умеренных)

ВСЕМИРНАЯ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
СЛИТ Меморандум 2009



SLIDE 1. History of sublingual immunotherapy.

Возраст: 1,5 - 3,5 лет

Безопасность СЛИТ маленьких детей
мономерным карбамилированным аллергоидом

F.Agostinis et al. 2005

33 ребенка

Наблюдение : 2 года

Клещи (19), трава (17) Лайс®

Жидкие ЛАЙС®, капли – пероральный прием

Дневник для родителей на 22,2 месяца

Нежелательные явления: 5% пациентов
(0,071 на 1000 доз)

Lofarma

Gammeri et al, Allergol Immunopathol (Madr), 2005

Протокол иммунотерапии пациентов химически модифицированным экстрактом аллергена (мономерным аллергоидом) 4000АЕ. Таблетки держали во рту по меньшей мере 2 минуты перед глотанием.	
Время (мин.)	**Доза мономерного аллергоида в таблетке для рассасывания**
0	100
5	300
10	600
15	1 000
20	2 000

Демографические характеристики пациентов	Астма Прерывистая/легкая стойкая		Риниты Прерывистые/постоянные	
	Дети 10 чел.	Взрослые 31 чел.	Дети 18 чел.	Взрослые 46 чел.
Пол, м/ж	9/1	17/14	11/17	12/34
Возраст	12 0	34,1 7,8	13,1 2,1	35,07 11,1
Клещи домашней пыли положительные	3	23	8	22
Постенница положительные	2	7	5	20
Травы положительные	5	1	5	4
Данные представлены со стандартным отклонением, если иное не предусмотрено				

Из **105** пациентов 1 случай диспепсии **(0,9%)**

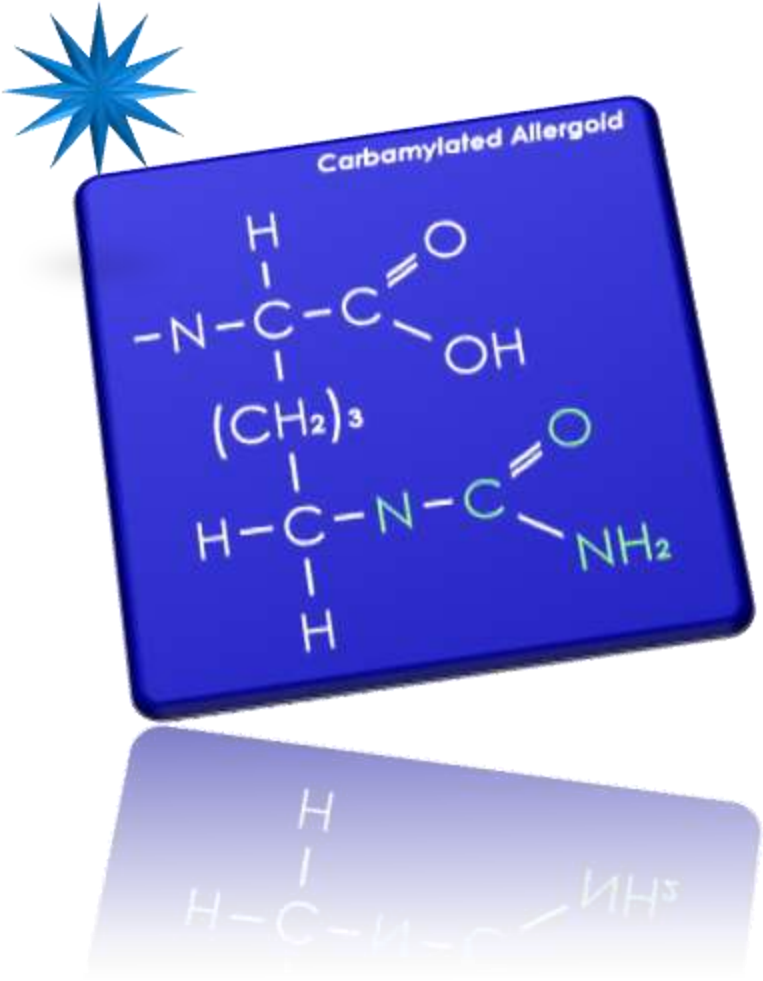
Безопасность и переносимость ускоренной схемы приема и высокой дозы

Lofarma

Карбамилированный мономерный аллергоид:

1) БЕЗОПАСЕН ✓

Результаты химической модификации



1

СОХРАНЕНИЕ
размера молекул
-мономерность-

2

Резкое СОКРАЩЕНИЕ
Взаимодействий со специфическими IgE
-сниженная аллергенность-

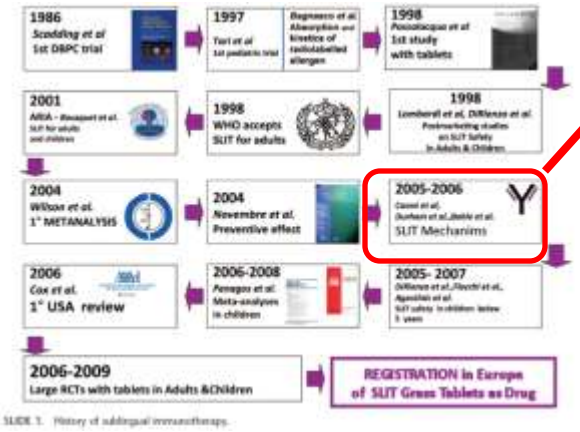
3

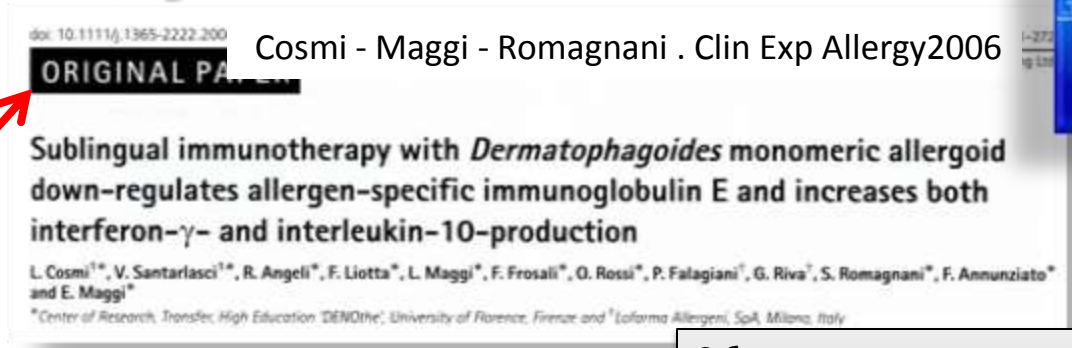
НЕТ
изменения Т-эпитопов
-сохраненная иммуногенность-

4

УСТОЙЧИВОСТЬ
к энзиматической деградации
-высокая биодоступность-

ВАО СЛИТ меморандум 2009

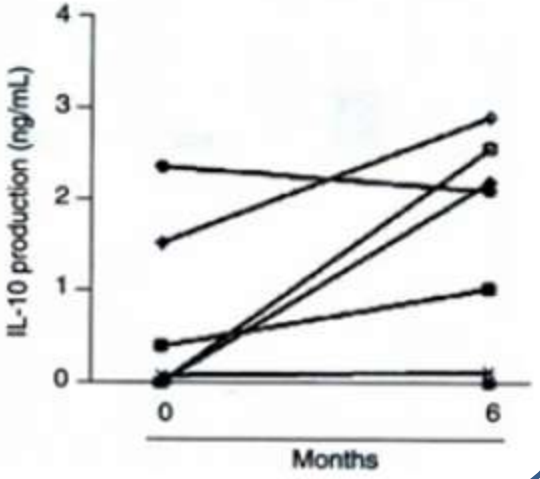




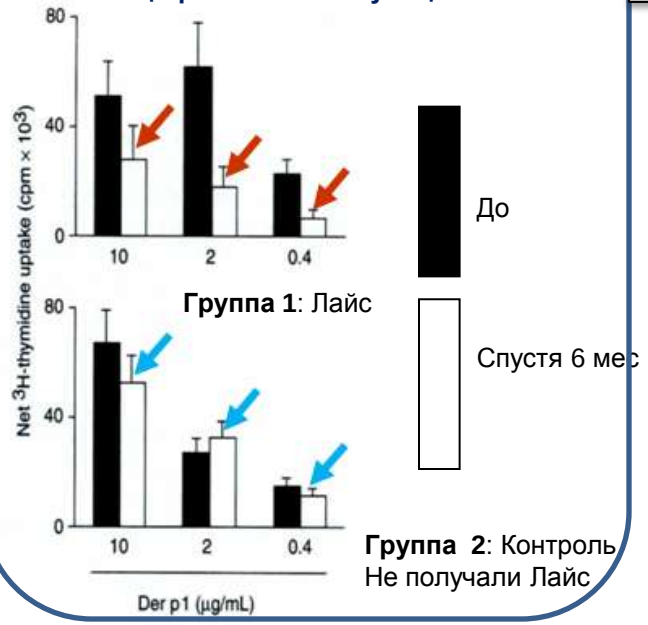
Cosmi - Maggi - Romagnani . Clin Exp Allergy2006

Сублингвальная иммунотерапия мономерным аллергоидом *Dermatophagoides* снижает уровень аллерген-специфических IgE и увеличивает продукцию γ-интерферона и интерлейкина-10

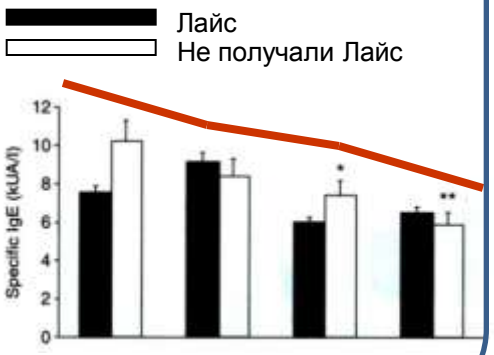
1) Увеличение числа IL-10 цитокинов



2) Снижение пролиферативной способности лимфоцитов после специфической стимуляции



3) Нет всплеска числа IgE в начале лечения



Lofarma

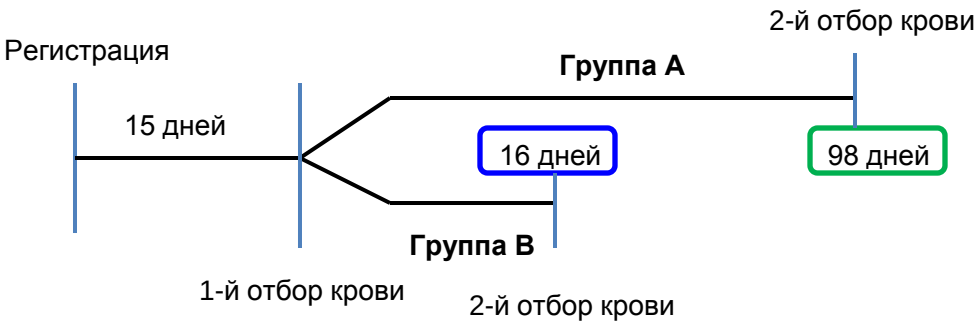
INTERNATIONAL JOURNAL OF IMMUNOPATHOLOGY AND PHARMACOLOGY Vol. 21, no. 4, 969-976 (2008)

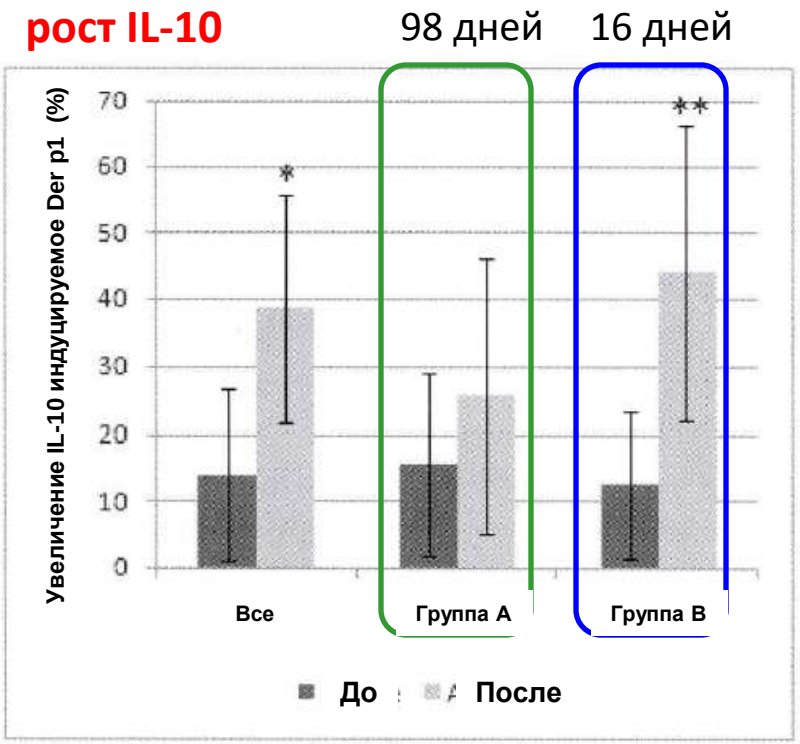
EARLY CYTOKINE MODULATION AFTER THE RAPID INDUCTION PHASE OF SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY WITH MITE MONOMERIC ALLERGOIDS

M. DI GIOACCHINO, A. PERRONE, C. PETRARCA, F. DI CLAUDIO, G. MISTRELLO[1], P. FALAGIANI[1], V. DADORANTE[2], N. VERNA, M. BRAGA[3], E. BALLONE[4] and E. CAVALLUCCI

Международный журнал иммунопатологии и фармакологии Том 21, №4, 969-976, 2008

Ранняя модуляция цитокинов следующая за фазой быстрой индукции при сублингвальной иммунотерапии мономерными аллергоидами клещей





ORIGINAL ARTICLE | Eur Ann Allergy Clin Immunol | Vol. 41, N 6, 177-180, 2009

F. Agostinis[1], C. Foglia[1], M.E. Bruno[2], P. Falagiani[1]

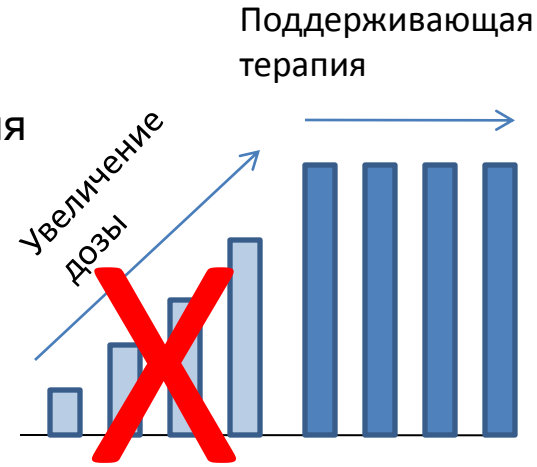
Efficacy, safety and tolerability of sublingual monomeric allergoid in tablets given ~~without up-dosing~~ to pediatric patients with allergic rhinitis and/or asthma due to grass pollen

[1] Pediatric Division, Ospedali Riuniti, Bergamo; [2] Scientific Direction, Lofarma S.p.A., Milano

Европейский ежегодник Аллергология и Клиническая Иммунология Том 41, №6, 177-180, 2009

Эффективность, безопасность и переносимость сублингвальных мономерных аллергоидов в таблетках, назначаемых детям с аллергическими ринитами и/или астмой на пыльцу трав, минуя фазу подбора дозы

- Проспективное, открытое, рандомизированное исследование
- 1000 АЕ пять раз в неделю **без** подбора дозы Vs фармакотерапия
- Пред сезонно/сезонно 12 недель в год в течение 2 лет подряд
- 40 детей с аллергией (16 с ринитом и 24 с ринитом и астмой)
- Возраст 4-16 лет



НЕТ системных, НЕТ местных нежелательных явлений

Карбамилированный мономерный аллергоид: дозировки и схема приема

Травы	*Holcus lanatus, Phleum pratense, Poa pratensis*
Постенница	*Parietaria judaica , Parietaria officinalis*
Амброзия	*Ambrosia artemisiifolia*
Олива	*Olea europea*
Береза	*Alnus incana, Betula pendula*
Полынь	*Artemisia vulgaris*
Кошка	*Felis domesticus*
Клещи	*Dermatophagoides pteronissinus, Der. farinae*

Дозировки

300 - 1 000 Аллергенных единиц (АЕ) / таблетка.

Двойные слепые, плацебо контролируемые рандомизированные исследования

SYSTEMATIC REVIEW

Passalacqua 1998	Клещи	Взрослые	2 года	↓	Симптомы/EOS/ICAM1
Caffarelli 2000	Травы	Дети	1 сезон	↓	Симптомы/Медикаменты
Passalacqua 2006	Клещи	Взрослые	3 года	↓	Симптомы/Медикаменты
Palma-Carlos 2006	Травы	Взрослые	2 года	↓	Симптомы/Медикаменты
Ariano 1998	Постенница	Взрослые	2 года	↓	Симптомы/Медикаменты
Mezei 1996	Амброзия	Взрослые и дети	1 сезон	↓	Симптомы/Медикаменты
Bordignon 1994	Травы	Взрослые	1 + 2 года	↓	Симптомы/Медикаменты
Cavagni 1996	Травы	Дети	1 + 1 года	↓	Симптомы/Медикаменты

Carbamylated monomeric allergoids as a therapeutic option for sublingual immunotherapy of dust mite – and grass pollen-induced allergic rhinoconjuctivitis: a systematic review of published trials with a meta-analysis of treatment using Lais® tablets
R. Mosges, B. Ritter, G. Kayoko and S. Allekotte
Карбамилированные мономерные аллергоиды как средство для сублингвальной иммунотерапии риноконъюктивитов , вызываемых клещами домашней пыли и пыльцой трав: систематический обзор опубликованных исследований с мета-анализом лечения таблетками Лайс ®

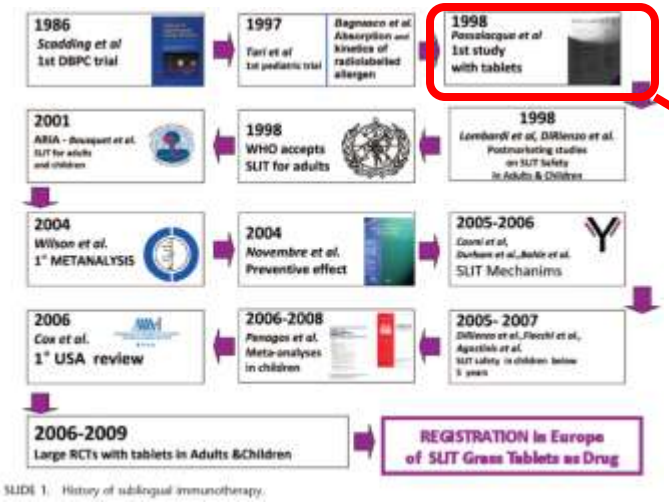
Травы против плацебо:

Разница: -34% в снижении симптомов
Разница: -48% в снижении применения медикаментов

Клещи против плацебо:

Разница: -22% в снижении симптомов
Разница: -24% в снижении потребления медикаментов

ВАО СЛИТ меморандум 2009



SLIDE 1. History of sublingual immunotherapy.

Двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое исследование (DB PC RCT) ТАБЛЕТОК

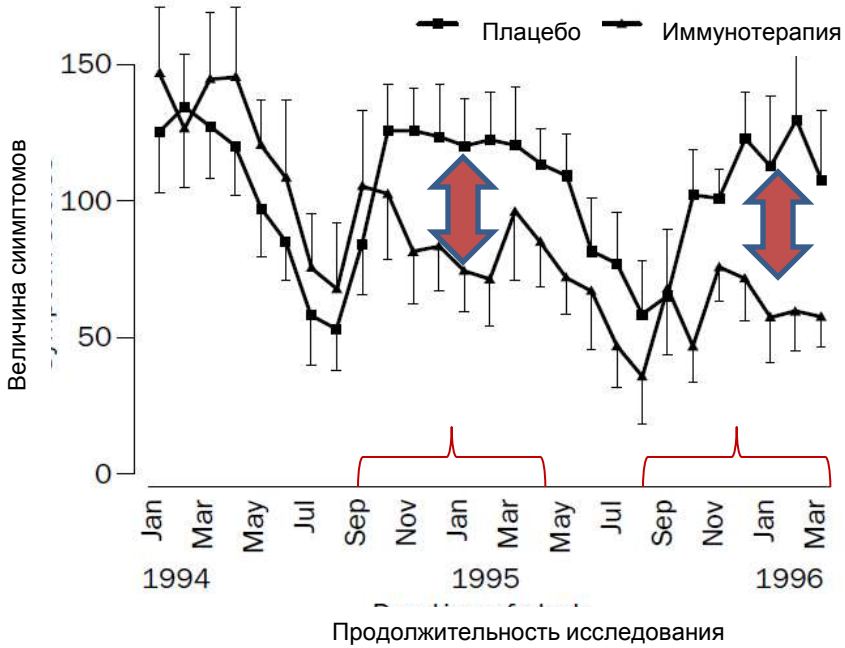
Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis

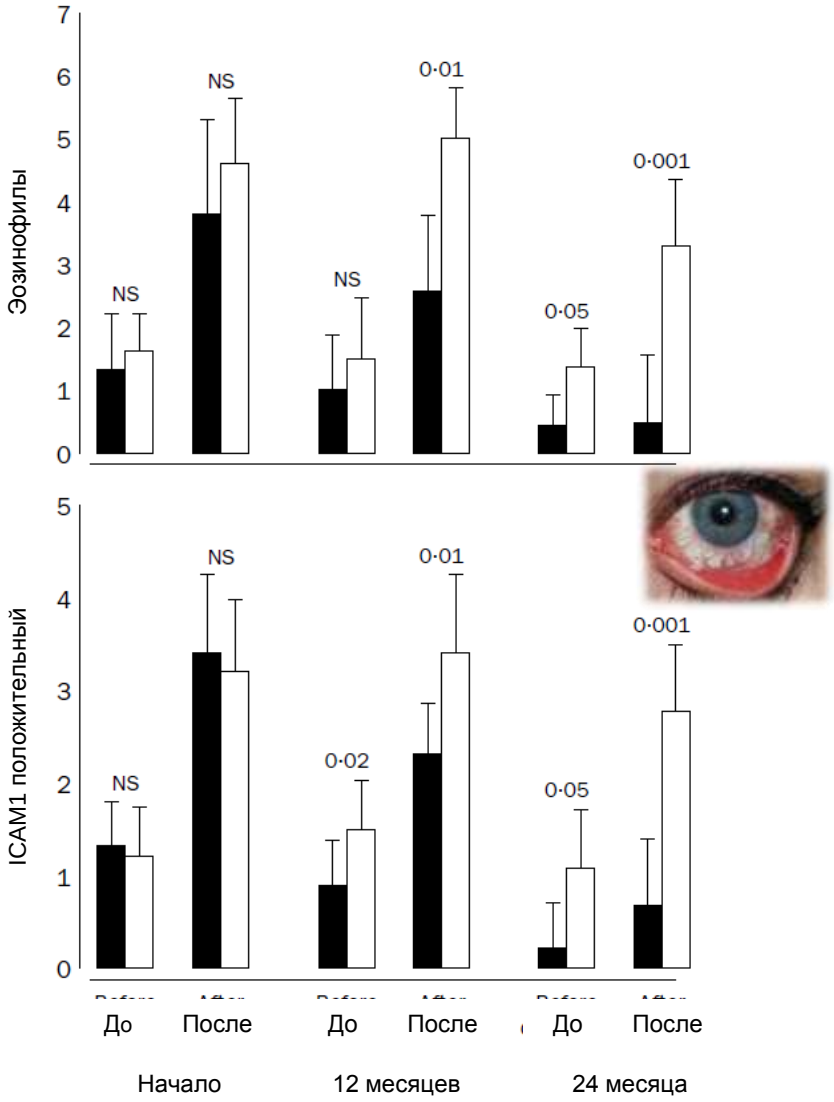
Giovanni Passalacqua, Monica Albano, Laura Fregonese, Annamaria Riccio, Caterina Pronzato, Giuseppe Sandro Mela, Giorgio Walter Canonica

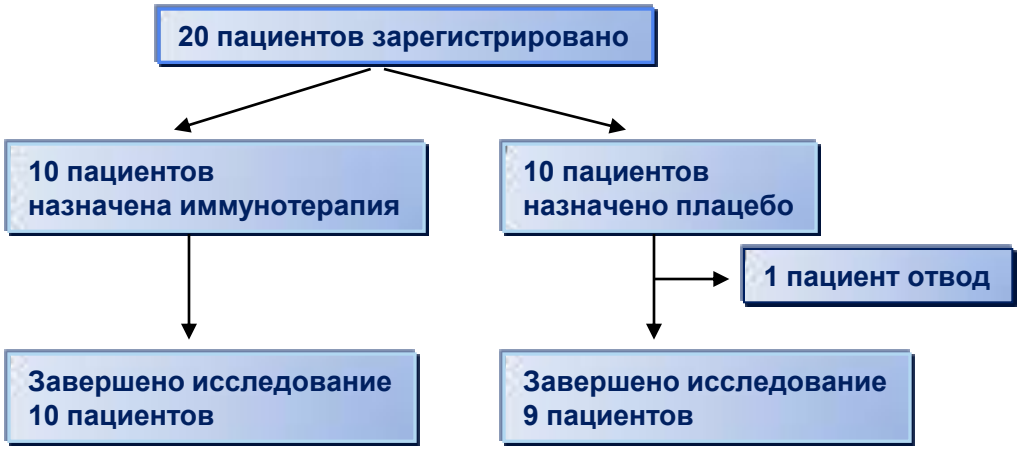
Рандомизированное контролируемое исследование локальной иммунотерапии аллергоидами риноконъюктивитов, вызванных клещами домашней пыли

Конъюнктивальный провокационный тест

Passalacqua, Lancet 1998







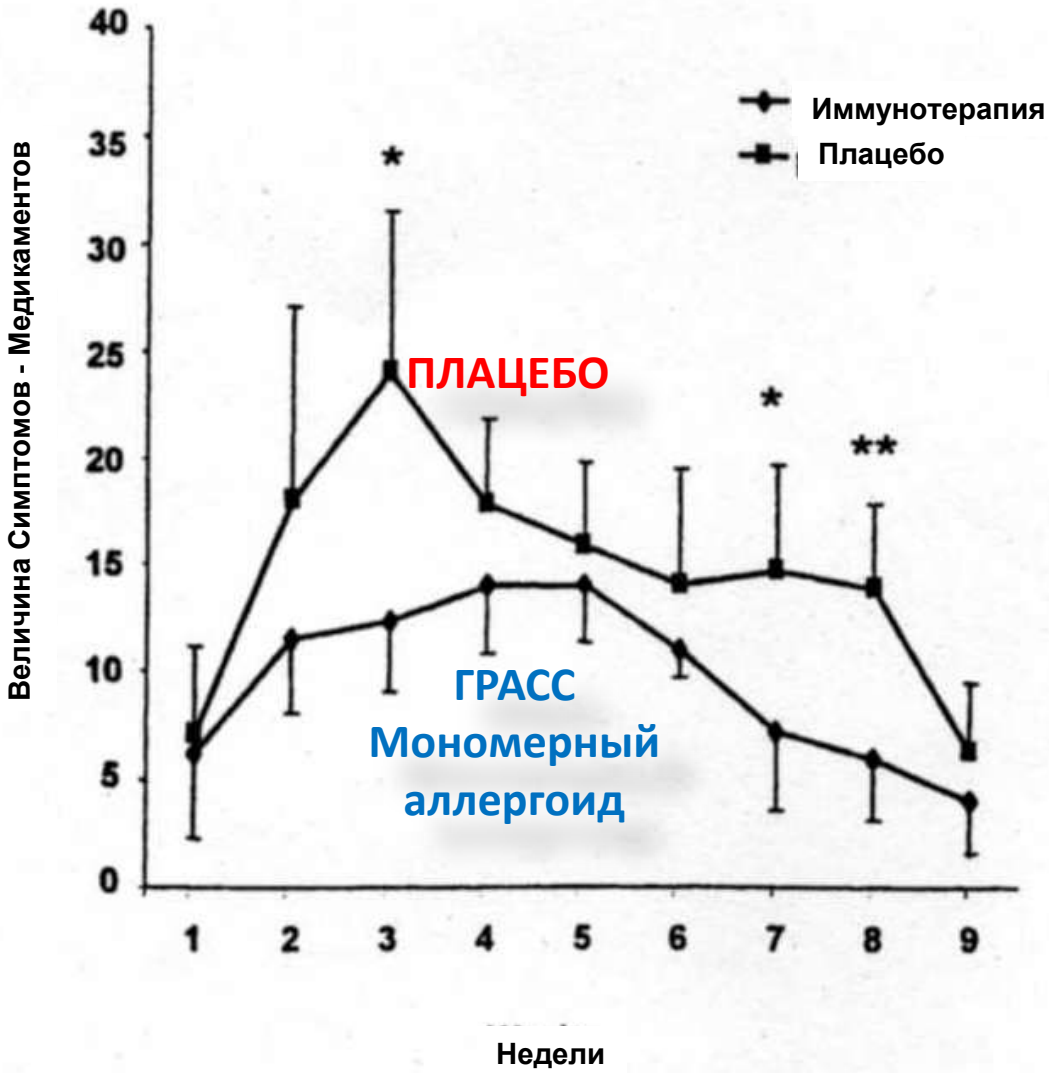
2 таблетки 1000АЕ х 2 / неделю, моносенсибилизированные пациенты, 2-х годичное исследование

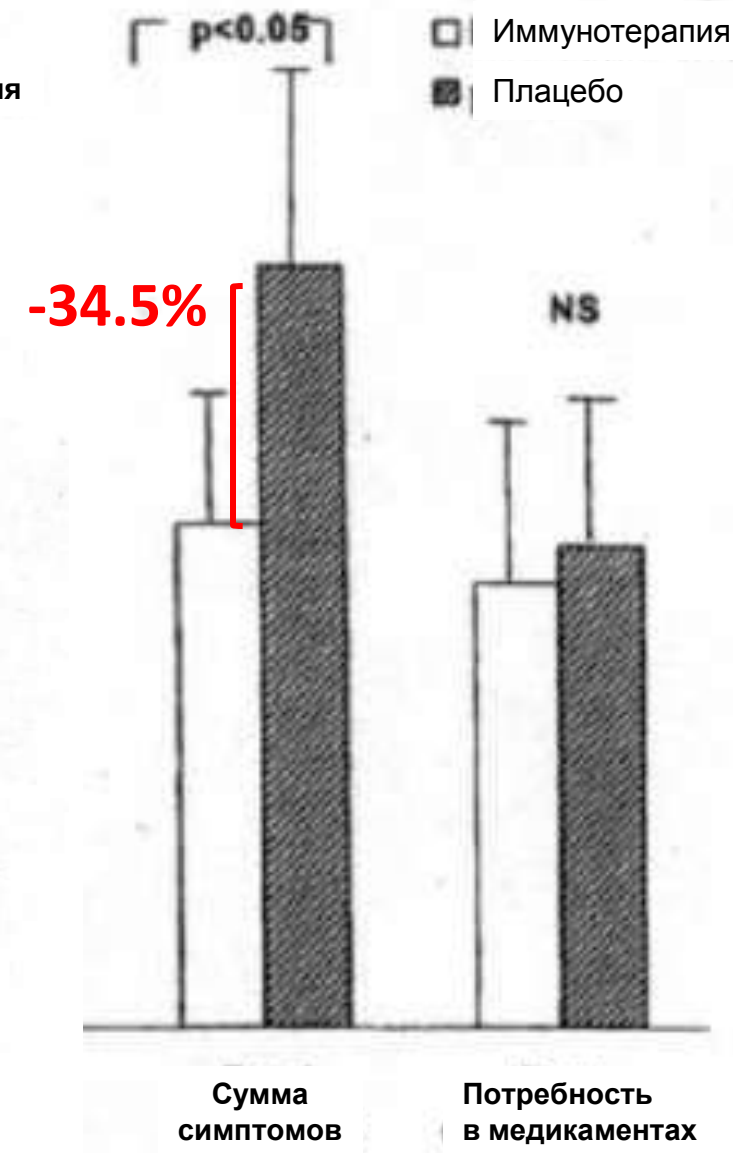
Двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое исследование (DB PC RCT) таблеток *у детей*

Allergy. 2000; 55(12):1142-7.

44 пациента с астмой/ринитом/конъюнктивитом

Предсезонное лечение таблетками аллергии на пыльцу трав (3 месяца)





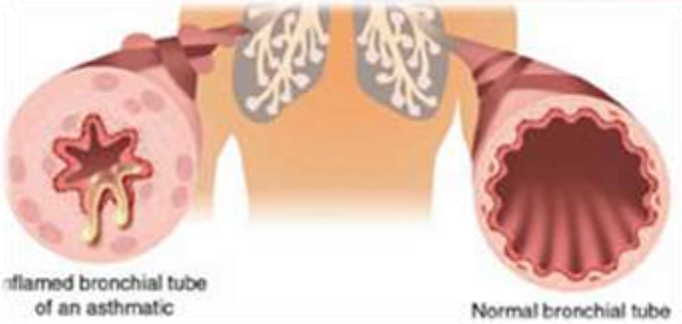
Симптомы +медикаменты

Caffarelli, Allergy, 2000

Таблица 2. PD20 (мкг) метахолина

Controlled study of preseasonal immunotherapy with grass pollen extract in tablets: effect on bronchial hyperreactivity
Lombardi C et al, J Investig Allergol Clin Immunol. 2001;11(1):41-5

Контролируемое исследование предсезонной иммунотерапии таблетками, содержащими экстракт пыльцы трав: влияние на бронхиальную гиперреактивность



Пациенты	Группа иммунотерапии		Группа контроля	
	В начале лечения	Спустя 3 года	В начале лечения	Спустя 3 года
1	450	750	300	450
2	600	1200	450	600
3	750	900	600	600
4	1200	1800	1200	1200
5	1500	1800	450	450
6	450	900	900	750
7	300	450	900	600
8	450	450	450	1500
9	600	1200	600	1800
10	750	1500	450	600
11	1200	1800	600	750
12	1200	900	750	750
13	1350	1800	1200	1200
14	1500	1800	1500	1800
15	450	750	450	450
16	600	1200	600	750
17	750	1200	1500	1800
18	900	900	1200	1200
19	1200	1500		
20	750	950		
Среднее	848	1188	800	958
SD	381	454	368	488
P (*t* test)	01		NS	

Lofarma

Карбамилированный мономерный аллергоид:

1) БЕЗОПАСЕН ✓

2) ЭФФЕКТИВЕН ✓

Долговременный эффект

Long-lasting effects of sublingual immunotherapy for house dust mites in allergic rhinitis with bronchial hyperreactivity: A long-term (13-year) retrospective study in real life.
Marogna M, Bruno M, Massolo A, Falagiani P.

Int Arch Allergy Immunol. ***2007****;142(1):70-8*

Долговременный эффект сублингвальной иммунотерапии аллергических ринитов с бронхиальной гиперреактивностью на клещей домашней пыли: длительное (13 лет) ретроспективное исследование в реальной жизни.

4 года **7-8 лет**

Профилактика астмы и новых сенсибилизаций

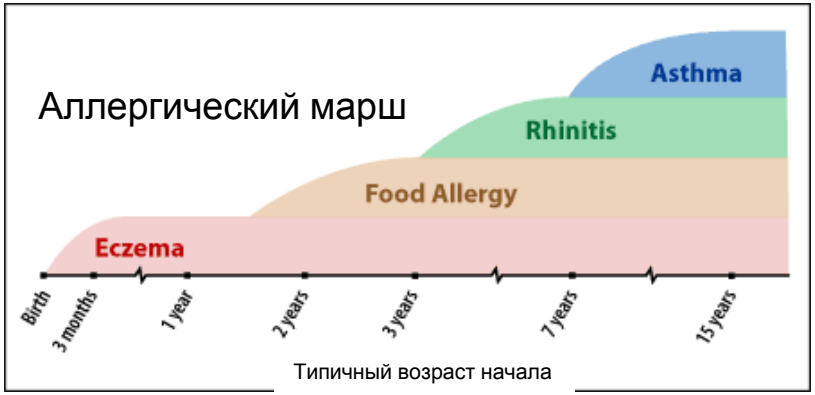
Сублингвальная иммунотерапия в рамках программы улучшения клинической практики в аллергологии: результаты долговременного наблюдательного исследования.

Marogna M., Massolo A.

Eur Ann Allergy Clin Immunol., 2003 Apr, 35(4):133-40

From	to	SLIT n	SLIT %	CONTROL n	CONTROL %	X^2	df	p value (two tailed)
RHINITIS	N	48	100.0	33	51.5	32.148	1	p < 0.001
	H	0	0.0	14	21.9	12.000	1	p = 0.001
	A	0	0.0	17	26.6	15.132	1	p < 0.001
	Sub-total	48	100	64	100	-	-	-
HYPER-REACTIVITY	N	19	86.4	23	45.1	10.712	1	p = 0.002
	H	2	9.1	18	35.3	5.305	1	NS (p = 0.024)
	A	1	4.5	10	19.6	2.725	1	NS (p = 0.156)
	Sub-total	22	100	51	100	-	-	-
ASTHMA	N	28	77.8	19	34.6	16.284	1	p < 0.001
	H	4	11.1	12	21.8	1.721	1	NS (p = 0.263)
	A	4	11.1	24	43.6	10.806	1	p = 0.001
	Sub-total	36	100	55	100	-	-	-

N – норма
H – гиперреактивность
A - астма



Спустя 36 мес после лечения

Базовый уровень	n	Новые сенсибилизации n	Новые сенсибилизации %	X^2	df	p value (two tailed)
SLIT	106	3	2.8	47.021	2	p < 0.001
CONTROL	170	64	37.6			

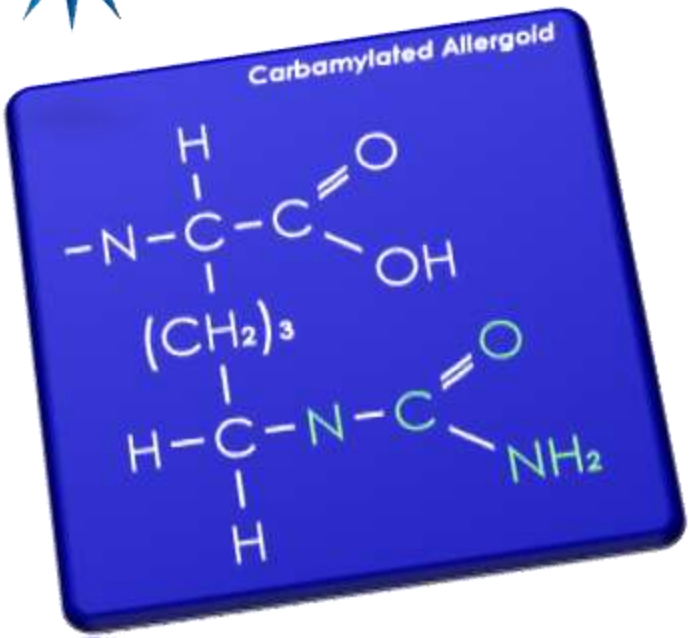
Карбамилированный мономерный аллергоид:

1) БЕЗОПАСЕН ✓

2) ЭФФЕКТИВЕН ✓

3) ОБЛАДАЕТ ЭФФЕКТОМ ПРЕВЕНТИВНОСТИ ✓

Результаты химической модификации



1 СОХРАНЕНИЕ
размера молекул
-мономерность-

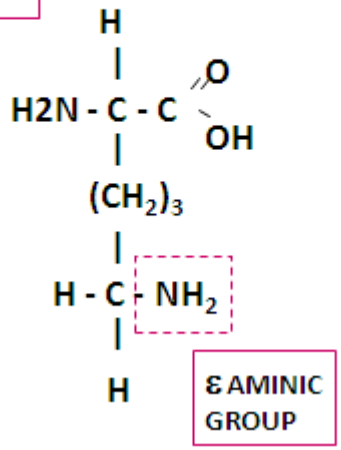
2 Резкое СОКРАЩЕНИЕ
Взаимодействий со специфическими IgE
-сниженная аллергенность-

3 НЕТ
изменения Т-эпитопов
-сохраненная иммуногенность-

4 УСТОЙЧИВОСТЬ
к энзиматической деградации
-высокая биодоступность-

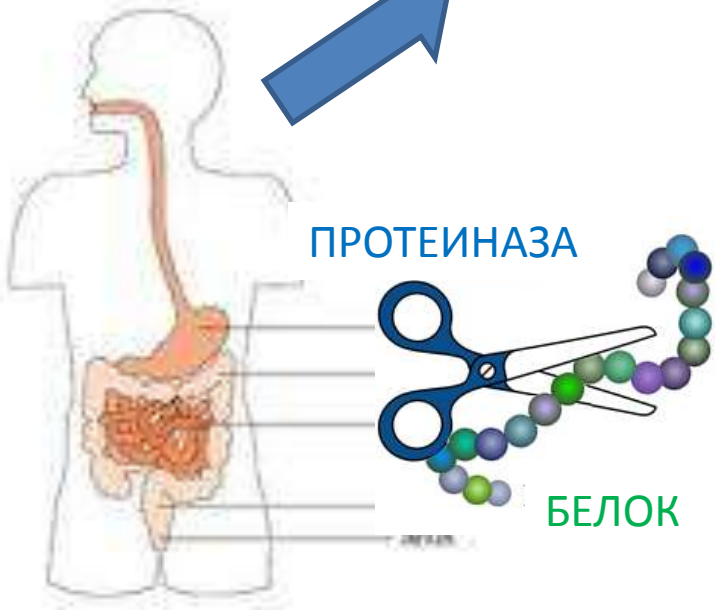
Природный аллерген

LYSINE:



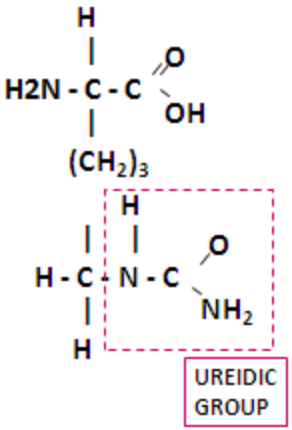
Энзиматическая деградация

Сниженная биодоступность
Необходимы большие дозы



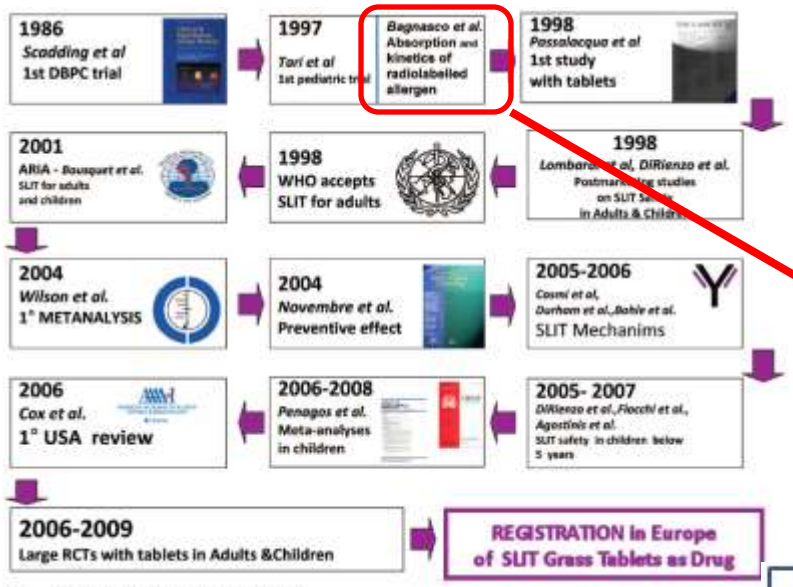
Модифицированный аллерген - Лайс®

HOMOCITRULLINE:



НЕТ энзиматической деградации

Высокая биодоступность
Эффективные дозы



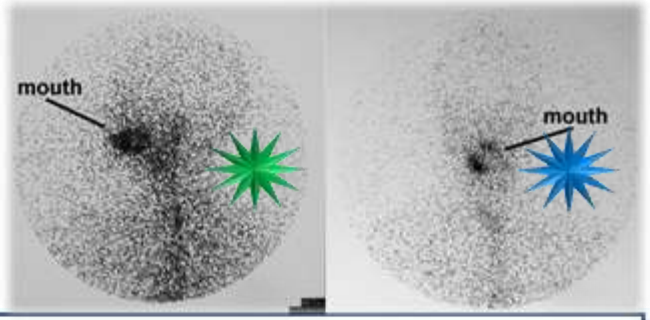
SLIDE 1. History of sublingual immunotherapy.

Pharmacokinetics of an allergen and a monomeric allergoid for oromucosal immunotherapy in allergic volunteers.

Bagnasco M, Passalacqua G, Villa G, Augeri C, Flamigni G, Borini E, Falagiani P, Mistrello G, Canonica GW, Mariani G.

Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Genoa, Italy.

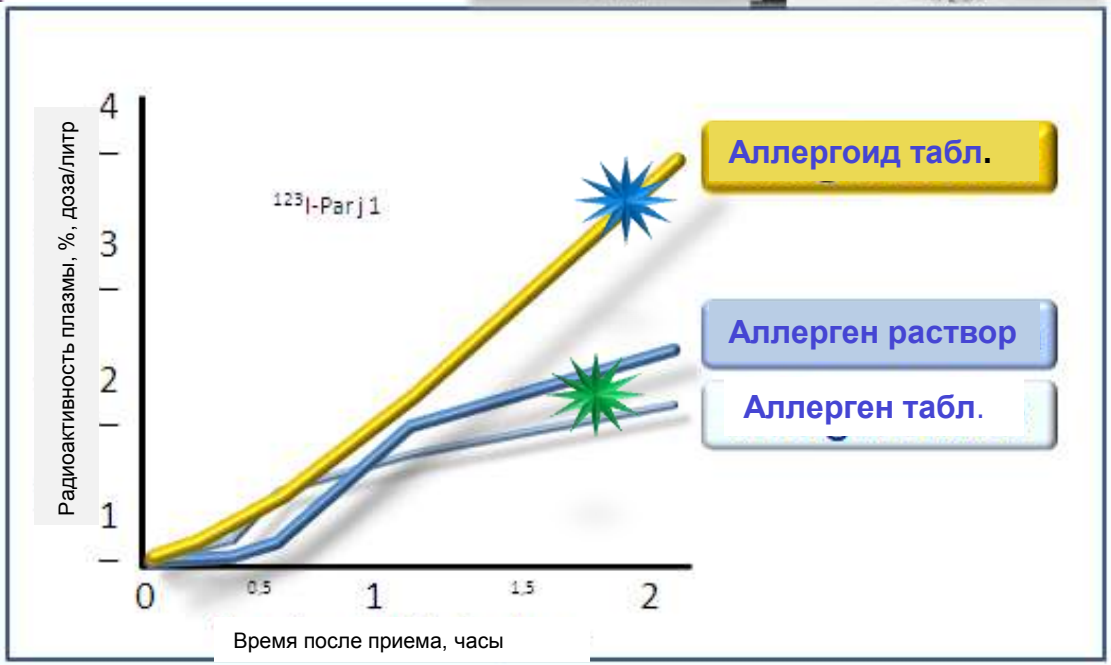
Comment in: Clin Exp Allergy. 2001 Jan;31(1):8-10.



ВАО СЛИТ МЕМОРАНДУМ

Фармакокинетика аллергена и мономерного аллергоида при оромукозальной иммунотерапии у добровольцев-аллергиков.

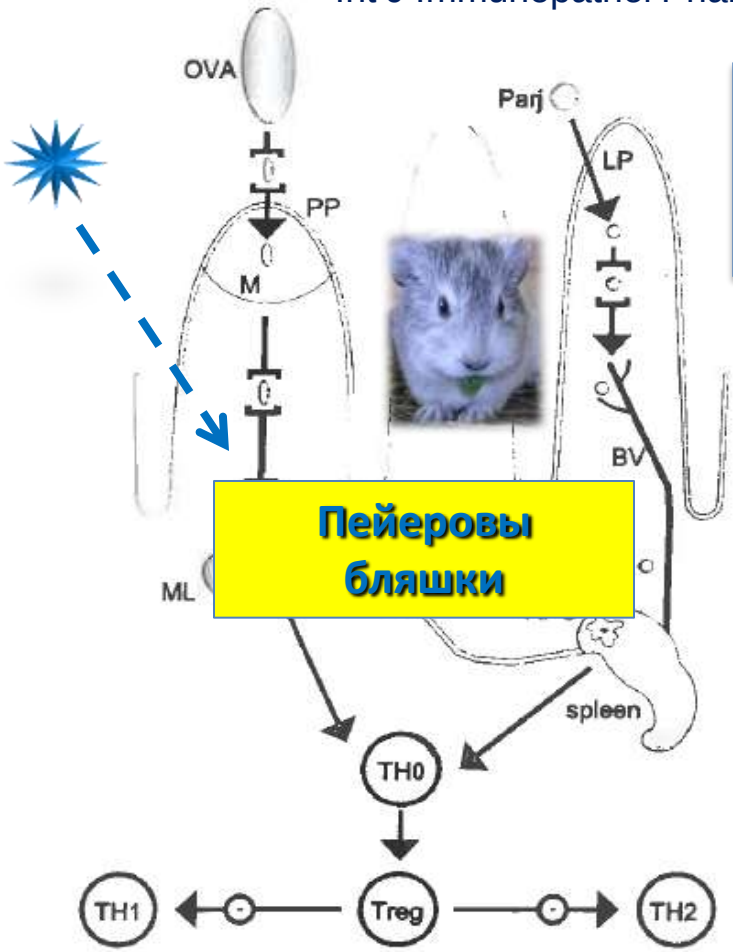
Улучшение биораспределения



MONOMERIC ALLERGOID INTRAGASTRIC ADMINISTRATION INDUCES LOCAL AND SYSTEMIC TOLEROGENIC RESPONSE INVOLVING IL-10-PRODUCING CD4+CD25+ T REGULATORY CELLS IN MICE

C. PETRARCA[1], F. LAZZARIN[1], T. PANNELLINI[2], M. IEZZI[2], M. BRAGA[3], G. MISTRELLO[4], P. FALAGIANI[4], L. DI GIAMPAOLO[1] and M. DI GIOACCHINO[1,5]

Int J Immunopathol Pharmacol. 2010; 23 (4): 1021-1031



Мономерный аллергоид внутрижелудочного введения индуцирует локальный и системный толерантный ответ с участием IL-10-производящих CD4+CD25+ Т-регуляторных клеток мышей

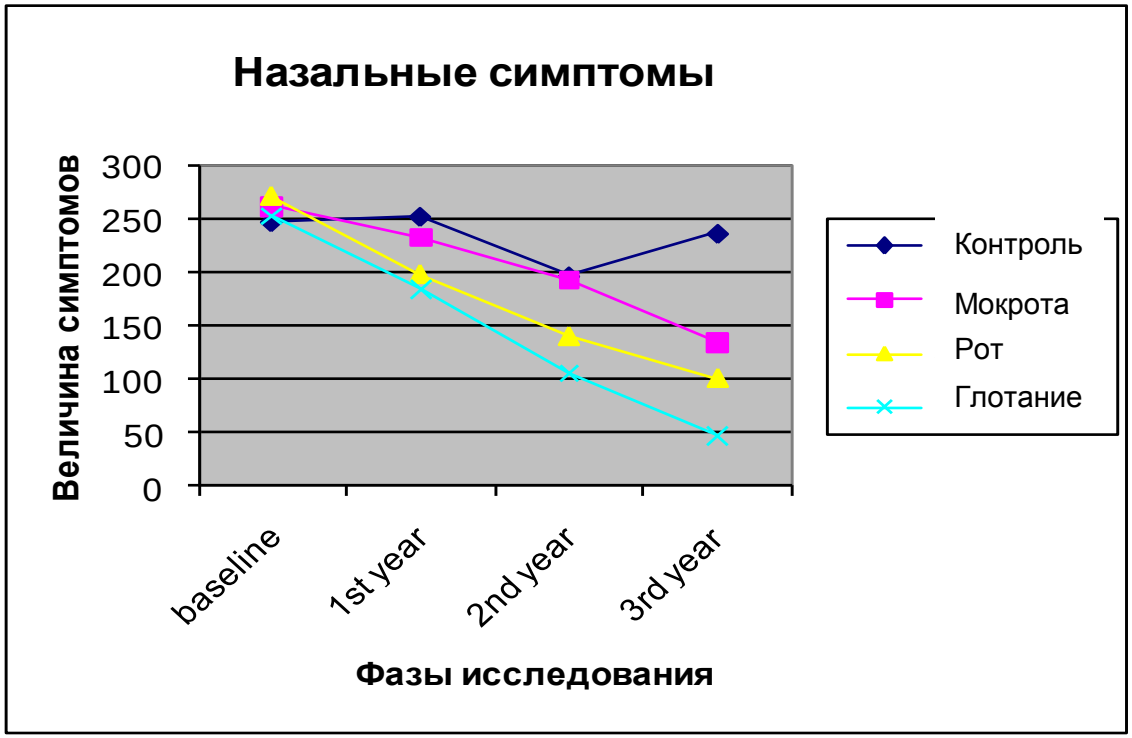
Лайс®: Системные эффекты:

Сыворотка — IgE ↓

МКПК — IL4 ↓

Бляшки — CD4+CD25+ T reg ↑

Мономерный аллергоид:
пероральный прием дает клиническую эффективность



Проспективное
Рандомизированное открытое
контролируемое исследование

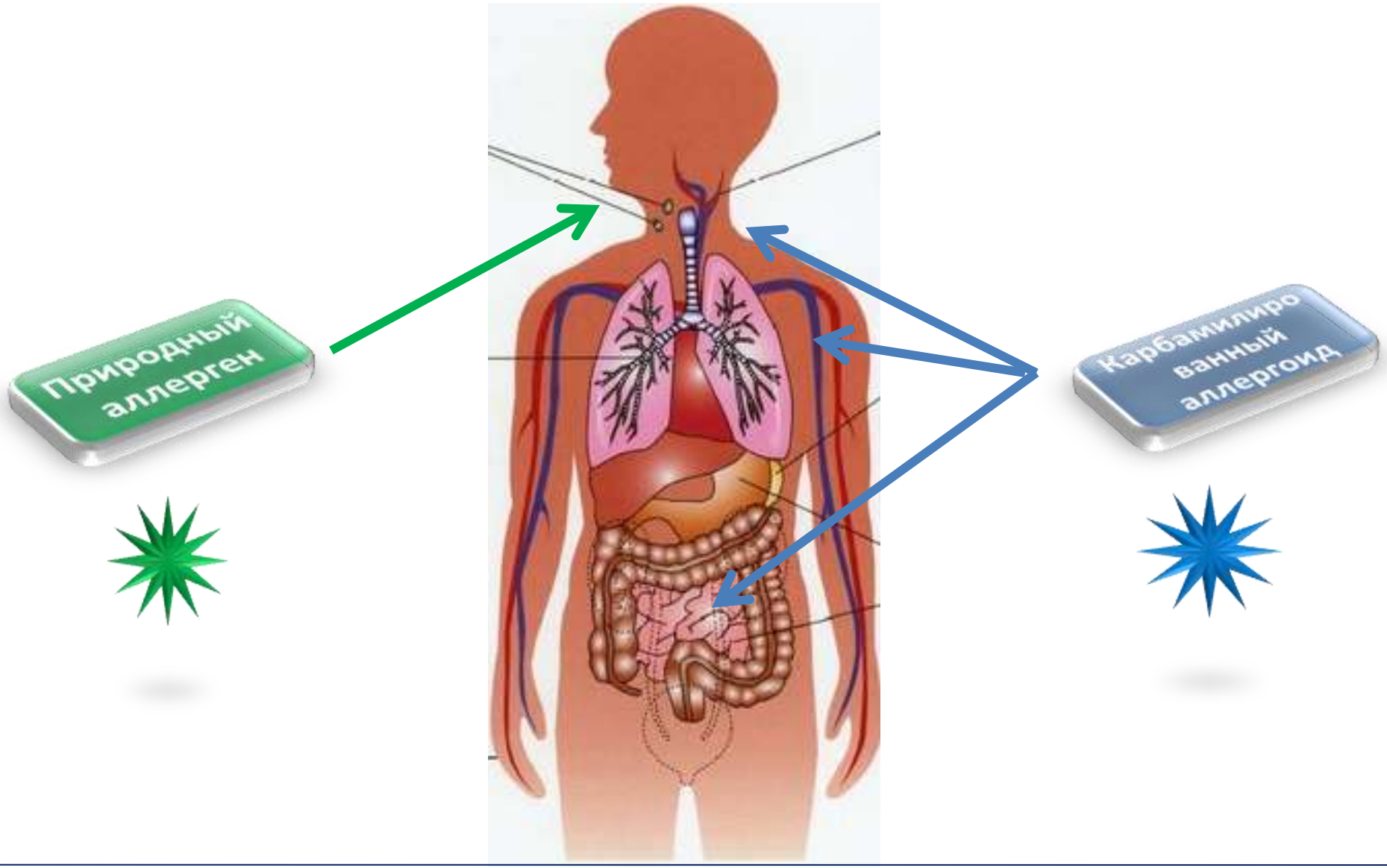
HDM – мономерный аллергоид
(1000 AE дважды/нед)

87 взрослых с AR AA
оценка сентябрь-февраль

Абсорбция:
Оромукозальная
Кишечная
Оромукозальная + кишечная

Marogna et al. EAACI 2013

Биологически активная доза



Карбамилированный мономерный аллергоид:

1) БЕЗОПАСЕН ✓

2) ЭФФЕКТИВЕН ✓

3) ОБЛАДАЕТ ПРЕВЕНТИВНЫМ ЭФФЕКТОМ ✓

4) РЕЗУЛЬТАТИВЕН ✓

ЭФФЕКТИВНОСТЬ В РЕАЛЬНОЙ ЖИЗНИ

БЕЗОПАСНОСТЬ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ/
ПРЕВЕНТИВНОСТЬ

РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ

… поражает цель

РЕЗЮМЕ: Карбамилированный мономерный аллергоид (Лайс ®)

1. Сохраненный размер молекул = сублингвальный

2. Сниженная аллергенная активность = хорошо переносится

3. Сохраненная иммунологическая активность = эффективный

4. Высокая биодоступность = высокоэффективная доза

Милан, Италия

Спасибо