

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nucala 100 mg prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje mepolizumabum 100 mg. Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku mepolizumabum 100 mg.

Mepolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka vyráběná na ovariálních buňkách čínských křečků rekombinantní DNA technologií.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok.

Lyofilizovaný bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Těžké eosinofilní astma

Nucala je indikována jako přídatná léčba těžkého refrakterního eosinofilního astmatu u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 6 let a starších (viz bod 5.1).

Chronická rinosinitida s nosní polypózou (CRSwNP)

Nucala je indikována jako přídatná léčba k intranazálním kortikosteroidům k léčbě dospělých pacientů s těžkou CRSwNP, u nichž léčba systémovými kortikosteroidy a/nebo chirurgický zákrok nezajišťují dosažení dostatečné kontroly.

Eosinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA)

Nucala je indikována jako přídatná léčba pro pacienty ve věku 6 let a starších s relabující-remitentní nebo refrakterní eosinofilní granulomatózou s polyangiitidou (EGPA).

Hypereosinofilní syndrom (HES)

Nucala je indikována jako přídatná léčba pro dospělé pacienty s nedostatečně kontrolovaným hypereosinofilním syndromem bez zjištěné nehematologické sekundární příčiny (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Nucala má být předepisován lékaři, kteří mají zkušenost s diagnózou a léčbou těžkého refrakterního eosinofilního astmatu CRSwNP, EGPA nebo HES.

Dávkování

Těžké eosinofilní astma

Dospělí a dospívající ve věku 12 let a starší

Doporučená dávka mepolizumabu je 100 mg podaná subkutánně jednou za 4 týdny.

Děti ve věku 6 až 11 let

Doporučená dávka mepolizumabu je 40 mg podaná subkutánně jednou za 4 týdny.

Přípravek Nucala je určen pro dlouhodobou léčbu. Potřebu pokračovat v léčbě je třeba přehodnotit alespoň jednou ročně na základě lékařského posouzení závažnosti pacientova onemocnění a úrovně kontroly exacerbací.

CRSwNP

Dospělí

Doporučená dávka mepolizumabu je 100 mg podaná subkutánně jednou za 4 týdny.

Přípravek Nucala je určen pro dlouhodobou léčbu. U pacientů, kteří po 24 týdnech léčby CRSwNP nevykazují žádnou odpověď, lze zvážit alternativní léčbu. U některých pacientů, u nichž je odpověď na léčbu zpočátku pouze částečná, může následně dojít ke zlepšení, pokud se v léčbě pokračuje po dobu delší než 24 týdnů.

EGPA

Dospělí a dospívající ve věku 12 let a starší

Doporučená dávka mepolizumabu je 300 mg podaná subkutánně jednou za 4 týdny.

Přípravek Nucala je určen pro dlouhodobou léčbu. Potřebu pokračovat v léčbě je třeba přehodnotit alespoň jednou ročně na základě lékařského posouzení závažnosti pacientova onemocnění a zlepšení kontroly symptomů.

Potřebu pokračovat v léčbě je třeba přehodnotit rovněž u pacientů, u nichž dojde k rozvoji život ohrožujících projevů EGPA, neboť u této populace nebyl přípravek Nucala hodnocen.

HES

Dospělí

Doporučená dávka mepolizumabu je 300 mg podaná subkutánně jednou za 4 týdny.

Přípravek Nucala je určen pro dlouhodobou léčbu. Potřebu pokračovat v léčbě je třeba přehodnotit alespoň jednou ročně na základě lékařského posouzení závažnosti pacientova onemocnění a úrovně kontroly symptomů.

Potřebu pokračovat v léčbě je třeba přehodnotit rovněž u pacientů, u nichž dojde k rozvoji život ohrožujících projevů HES, neboť u této populace nebyl přípravek Nucala hodnocen.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin a jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Těžké eosinofilní astma

Děti mladší než 6 let

Bezpečnost a účinnost mepolizumabu u dětí mladších 6 let dosud nebyly stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Děti ve věku 6 až 17 let

Dávkování mepolizumabu u dětí a dospívajících ve věku od 6 do 17 let s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem bylo stanoveno na základě limitovaných studií účinnosti, farmakokinetických studií a studií farmakodynamiky, a bylo podpořeno modelacemi a simulačními daty (viz body 5.1 a 5.2).

CRSwNP

Děti mladší 18 let

Bezpečnost a účinnost u dětí s CRSwNP ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

EGPA

Dávkování mepolizumabu u dětí a dospívajících ve věku 6 až 17 let s EGPA vychází z dat získaných modelováním a simulacemi (viz bod 5.2).

Děti ve věku 6 až 11 let

Děti s tělesnou hmotností ≥ 40 kg

Doporučená dávka mepolizumabu je 200 mg podaná subkutánně jednou za 4 týdny.

Děti s tělesnou hmotností < 40 kg

Doporučená dávka mepolizumabu je 100 mg podaná subkutánně jednou za 4 týdny.

Děti mladší 6 let

Bezpečnost a účinnost mepolizumabu nebyla u dětí mladších 6 let stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

HES

Děti mladší 18 let

Bezpečnost a účinnost mepolizumabu u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Přípravek Nucala je určen pouze pro subkutánní injekční podání a má být podáván zdravotnickým pracovníkem. Injekce může být podána do horní části paže, do stehna nebo břicha.

V případě podání více než jedné injekce se doporučuje, aby místa vpichu každé injekce byla od sebe vzdálena alespoň 5 cm.

Prášek je před podáním nutno rekonstituovat a rekonstituovaný roztok má být okamžitě aplikován. Pokyny pro rekonstituci léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

Jedna lahvička mepolizumabu má být použita pro jednoho pacienta a zůstatek v lahvičce má být znehodnocen.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Pro dohledatelnost podání biologických léčebných přípravků musí být přesně zaznamenán název a číslo šarže podávaného přípravku.

Exacerbace astmatu

Mepolizumab se nemá používat k léčbě akutních exacerbací astmatu.

Během léčby se mohou vyskytnout nežádoucí účinky spojené s astmatem nebo exacerbacemi. Pacienty je nutno poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud není po zahájení léčby jejich astma pod kontrolou nebo se zhoršuje.

Kortikosteroidy

Náhlé vysazení kortikosteroidů po zahájení léčby mepolizumabem se nedoporučuje. Pokud je potřeba snižování dávek kortikosteroidů, má být postupné a prováděné pod dohledem lékaře.

Hypersenzitivita a reakce spojené s podáním

Po podání mepolizumabu se vyskytly akutní a opožděné systémové reakce včetně reakcí hypersenzitivity (např. anafylaxe, kopřivka, angioedém, vyrážka, bronchospasmus, hypotenze). Tyto reakce se objevují obvykle během několika hodin po podání, v některých případech však měly opožděný nástup (tj. typicky v průběhu několika dnů). Tyto reakce se poprvé mohou objevit až po delší době léčby (viz bod 4.8). V případě reakce přecitlivělosti má být zahájena příslušná léčba podle aktuálního klinického stavu pacienta.

Parazitární infekce

Eosinofily mohou být zapojeny do imunologické odpovědi na některé parazitární infekce. Pacienty s již existující parazitární infekcí je nutno před zahájením léčby mepolizumabem léčit. Jsou-li pacienti infikováni během léčby mepolizumabem a neodpovídají-li na antiparazitární léčbu, je třeba zvážit dočasné přerušení léčby.

EGPA ohrožující orgány a život ohrožující onemocnění

Přípravek Nucala nebyl u pacientů s projevy EGPA ohrožujícími orgány nebo život hodnocen (viz bod 4.2).

Život ohrožující HES

Přípravek Nucala nebyl u pacientů s život ohrožujícími projevy HES hodnocen (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na dávku 100 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Clearence mepolizumabu není ovlivněna enzymy cytochromu P450, efluxními pumpami a mechanismem vazby na bílkoviny. Ukázalo se, že zvýšené hladiny prozánětlivých cytokinů (např. IL-6) potlačují tvorbu enzymů CYP450 a transportéřů léčiv prostřednictvím interakce s jejich příbuznými receptory na hepatocytech. Zvýšení systémových prozánětlivých markerů u těžkého refrakterního eozinofilního astmatu je však minimální a neexistuje průkaz exprese IL-5 alfa receptorů na hepatocytech. Pravděpodobnost potenciálních lékových interakcí s mepolizumabem je tedy nízká.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Množství údajů (výsledky u méně než 300 těhotenství) o podávání mepolizumabu těhotným ženám je omezeno.

U opic mepolizumab prochází placentární bariérou. Studie na zvířatech nenaznačují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciál škodlivosti pro plod není znám.

Z bezpečnostních důvodů se upřednostňuje nepodávat přípravek Nucala v průběhu těhotenství. Podávání přípravku Nucala těhotným ženám je třeba zvážit pouze, pokud očekávaný přínos pro matku převyšuje jakékoli možné riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda se mepolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Mepolizumab se však vylučoval do mléka opic makaků jávských v koncentracích nižších než 0,5 % koncentrací detekovaných v plazmě.

O tom, zda přerušit kojení nebo ukončit podávání přípravku Nucala, je nutno rozhodnout na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku.

Fertilita

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se fertility u člověka. Studie na zvířatech neprokázaly žádné nežádoucí účinky anti-IL-5 léčby na plodnost (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nucala nemá žádný nebo má pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Těžké eosinofilní astma

V placebem kontrolovaných studiích u dospělých a dospívajících pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby bolest hlavy (20 %), reakce v místě podání injekce (8 %) a bolest zad (6 %).

CRSwNP

V placebem kontrolované studii u pacientů s CRSwNP byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby bolest hlavy (18 %) a bolest zad (7 %).

EGPA

V placebem kontrolované studii u pacientů s EGPA byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby bolest hlavy (32 %), reakce v místě vpichu (15 %) a bolest zad (13 %). U 4 % pacientů s EGPA byly hlášeny systémové alergické/hypersenzitivní reakce.

HES

V placebem kontrolované studii u pacientů s HES byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby bolest hlavy (13 %), infekce močových cest (9 %), reakce v místě vpichu a horečka (obojí po 7 %).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Těžké eosinofilní astma, CRSwNP a EGPA

Tabulka níže shrnuje nežádoucí účinky z placebem kontrolovaných studií pro těžké eosinofilní astma s frekvencí u pacientů užívajících mepolizumab 100 mg subkutánně (n = 263), z randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované 52týdenní studie se zařazením pacientů s CRSwNP, kterým byl podáván mepolizumab 100 mg subkutánně (n = 206), pacientů s EGPA, kterým byl podáván mepolizumab 300 mg subkutánně (n = 68) a ze spontánních hlášení po uvedení na trh. Bezpečnostní data jsou dostupná také z otevřených pokračujících studií u pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem (n = 998) s mediánem doby trvání léčby 2,8 let (rozmezí 4 týdny až 4,5 let).

HES

Ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované 32týdenní studii pacientů s HES, kterým byl podáván mepolizumab 300 mg subkutánně (n = 54), nebyly pozorovány žádné další nežádoucí účinky nad rámec nežádoucích účinků hlášených ve studiích těžkého eosinofilního astmatu. Bezpečnostní profil mepolizumabu u pacientů s HES (n = 102) zahrnutých do 20týdenní otevřené návazné studie byl podobný bezpečnostnímu profilu u pacientů v klíčové placebem kontrolované studii.

Četnost je definována za pomoci následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost
Infekce a infestace	Infekce dolních cest dýchacích Infekce močových cest Faryngitida	Časté
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce (systémové alergické)* Anafylaxe**	Časté Vzácné
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kongesce nosní sliznice	Časté
Gastrointestinální poruchy	Bolest v nadbříšku	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Ekzém	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Bolest zad	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce spojené s podáním (systémové nealergické)*** Reakce v místě podání injekce Pyrexie	Časté

* Systémové reakce, včetně hypersenzitivity, byly ve studiích těžkého eosinofilního astmatu hlášeny s celkovou incidencí srovnatelnou s placebem. Příklady hlášených souvisejících projevů a popis doby jejich nástupu jsou uvedeny v bodě 4.4.

** Údaje ze spontánního postmarketingového hlášení.

*** Nejčastější příznaky spojené s hlášeními systémových nealergických reakcí souvisejících s podáním byly u pacientů zařazených do studií těžkého eosinofilního astmatu vyrážka, zarudnutí a myalgie. Tyto projevy byly hlášeny zřídka a u < 1 % pacientů, kterým byl podán mepolizumab 100 mg subkutánně.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Systémové reakce včetně hypersenzitivity u CRSwNP

V 52týdenní placebem kontrolované studii byly hlášeny systémové alergické reakce (hypersenzitivita typu I) u 2 pacientů (< 1 %) ve skupině, která dostávala mepolizumab 100 mg, a u žádného pacienta ve skupině s placebem. Jiné systémové reakce nebyly ve skupině, která dostávala mepolizumab 100 mg, hlášeny u žádného z pacientů, a ve skupině s placebem je hlásil jeden pacient (< 1 %).

Systémové reakce včetně hypersenzitivity u EGPA

V 52týdenní placebem kontrolované studii dosáhl ve skupině, která dostávala 300 mg mepolizumabu, procentuální podíl pacientů, u nichž se vyskytly systémové (alergické a nealergické) reakce, 6 % oproti 1 % pacientů ve skupině s placebem. Systémové alergické/hypersenzitivní reakce hlásily 4 % pacientů ve skupině, která dostávala 300 mg mepolizumabu, a 1 % pacientů ve skupině s placebem. Systémové nealergické reakce (angioedém) byly hlášeny u 1 (1 %) pacienta ve skupině, která dostávala 300 mg mepolizumabu, a u žádného pacienta ve skupině s placebem.

Systémové reakce včetně hypersenzitivity u HES

Ve 32týdenní placebem kontrolované studii nahlásil ve skupině, již byl podáván mepolizumab 300 mg, systémové (jiné) reakce jeden pacient (2 %) (multifokální kožní reakce) a ve skupině s placebem žádný pacient.

Místní reakce po injekčním podání

Těžké eosinofilní astma

V placebem kontrolovaných klinických studiích byl výskyt lokálních reakcí po injekčním podání 8 % v případě subkutánního podání 100 mg mepolizumabu a 3 % u placeba. Všechny tyto nežádoucí účinky nebyly závažné, byly mírné až střední intenzity a většina odezněla během několika dnů. Místní reakce po injekčním podání se vyskytly hlavně na začátku léčby a během doby, kdy byly podány první 3 injekce, se snižující se tendencí po následujících injekcích. Nejčastěji hlášené projevy nežádoucích účinků zahrnují bolest, zarudnutí, otok, svědění a pocit pálení.

CRSwNP

V placebem kontrolované studii se místní reakce v místě injekce (např. zarudnutí, svědění) vyskytly u 2 % pacientů dostávajících mepolizumab 100 mg ve srovnání s < 1 % u pacientů dostávajících placebo.

EGPA

V placebem kontrolované studii se místní reakce v místě injekce (např. bolest, zarudnutí, otok) vyskytly u 15 % pacientů dostávajících mepolizumab 300 mg ve srovnání s 13 % pacientů dostávajících placebo.

HES

V placebem kontrolované studii se místní reakce v místě vpichu (např. pálení, svědění) vyskytly u 7 % pacientů dostávajících mepolizumab 300 mg ve srovnání se 4 % u pacientů dostávajících placebo.

Pediatrická populace

Těžké eosinofilní astma

Třicet sedm dospívajících (ve věku 12 – 17 let) bylo zahrnuto ve 4 placebem kontrolovaných klinických studiích (25 léčených mepolizumabem intravenózně nebo subkutánně) trvajících 24 až 52 týdnů. Třicet šest pediatrických pacientů (ve věku 6 – 11 let) obdrželo mepolizumab subkutánně v otevřené studii trávající 12 týdnů. Po přerušení léčby na dobu 8 týdnů, 30 z těchto pacientů, obdrželo mepolizumab po dobu dalších 52 týdnů. Bezpečnostní profil nežádoucích účinků byl podobný jako u dospělých. Nebyly pozorovány žádné další nežádoucí účinky.

HES

Do placebem kontrolované studie 200622 byli zahrnuti čtyři dospívající ve věku 12–17 let, přičemž po dobu 32 týdnů bylo jednomu z nich podáváno 300 mg mepolizumabu, zatímco zbylým třem placebo. Všichni čtyři dospívající pokračovali ve 20týdenní otevřené návazné studii 205203 (viz bod 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinické studii byly pacientům s eosinofilním onemocněním podány jednotlivé dávky až do 1 500 mg intravenózně bez zaznamenání toxicity závislé na dávce.

Při předávkování mepolizumabem neexistuje žádná specifická léčba. Pokud dojde k předávkování, je třeba podle potřeby zahájit podpurnou léčbu s odpovídajícím sledováním pacienta.

Další léčba by měla odpovídat klinickým příznakům nebo doporučením národního toxikologického centra, jsou-li k dispozici.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná systémová léčiva onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, ATC kód: R03DX09.

Mechanismus účinku

Mepolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka (IgG1, kappa), která je s vysokou afinitou a specificitou cílená k interleukinu-5 (IL-5). IL-5 je významný cytokin odpovědný za růst a diferenciaci, nábor, aktivaci a přežití eosinofilů. Mepolizumab inhibuje biologickou aktivitu IL-5 s nanomolární potencí blokováním vazby IL-5 na alfa řetězec komplexu IL-5 receptoru umístěného na povrchu eosinofilní buňky. Tím inhibuje signalizační funkci IL-5 a snižuje produkci a přežití eosinofilů.

Farmakodynamické účinky

Těžké eosinofilní astma

U pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem (dospělí/dospívající), po podávání subkutánní dávky 100 mg každé 4 týdny po dobu 32 týdnů došlo ke snížení hodnot geometrického průměru počtu eosinofilů v krvi z 290 buněk/ μ l na počátku léčby na 40 buněk/ μ l v týdnu 32 (n = 182), což znamenalo pokles oproti placebo o 84 %. Tato velikost redukce eosinofilů v krvi byla udržována u pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem (n = 998) s mediánem doby trvání léčby 2,8 let (rozmezí 4 týdny až 4,5 let) v otevřených pokračujících studiích.

U dětí ve věku 6 až 11 let s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem, kterým byl podáván mepolizumab subkutánně každé 4 týdny po dobu 52 týdnů, došlo ke snížení hodnot geometrického průměru počtu eosinofilů v krvi z 306 (n = 16) na 48 buněk/ μ l (n = 15) na počátku léčby až do týdne 52. při dávce 40 mg (u tělesné hmotnosti < 40 kg) a z 331 na 44 buněk/ μ l (n = 10) při podání 100 mg (u tělesné hmotnosti \geq 40 kg), což znamenalo pokles na počátku léčby o 85 % a 87 %. U dospělých, dospívajících a dětí bylo toto snížení pozorováno během 4 týdnů léčby.

CRSwNP

U pacientů s CRSwNP došlo po podávání dávky 100 mg mepolizumabu subkutánně každé 4 týdny po dobu 52 týdnů ke snížení geometrického průměru počtu eosinofilů v krvi z 390 buněk/ μ l (n = 206) na počátku léčby na 60 buněk/ μ l v týdnu 52 (n = 126), což odpovídá poklesu hodnot geometrického průměru oproti placebo o 83 %. Pokles tohoto rozsahu byl pozorován po 4 týdnech léčby a přetrvával po celou dobu léčby 52 týdnů.

EGPA

U pacientů s EGPA došlo po podávání dávky 300 mg mepolizumabu subkutánně každé 4 týdny po dobu 52 týdnů ke snížení geometrického průměru počtu eosinofilů v krvi ze 177 buněk/ μ l (n = 68) na počátku léčby na 38 buněk/ μ l (n = 64) v 52. týdnu. V porovnání s placebem došlo ke snížení hodnot geometrického průměru o 83 % a pokles tohoto rozsahu byl pozorován po 4 týdnech léčby.

HES

U pacientů s HES (dospělí/dospívající) byl po podávání dávky 300 mg mepolizumabu subkutánně každé 4 týdny po dobu 32 týdnů pozorován pokles eosinofilů v krvi po 2 týdnech léčby. Ke 32. týdnu došlo ke snížení hodnot geometrického průměru počtu eosinofilů v krvi na 70 buněk/ μ l (n = 48) z 1460 buněk/ μ l (n = 54) na počátku léčby a oproti placebo byl zaznamenán pokles geometrického průměru o 92 %. U pacientů, kteří pokračovali v léčbě mepolizumabem v otevřené návazné studii, pokles tohoto rozsahu přetrvával i po dobu dalších 20 týdnů.

Imunogenicita

Těžké eosinofilní astma CRSwNP, EGPA a HES

Vzhledem k potenciálním imunogenním vlastnostem bílkovinných a peptidických léčiv se mohou v průběhu léčby u pacientů vyvinout protilátky proti mepolizumabu. V placebem kontrolovaných klinických studiích byly po podání alespoň jedné dávky mepolizumabu detekovatelné protilátky proti mepolizumabu u 15 z 260 (6 %) dospělých a dospívajících s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem léčených 100mg u 6 ze 196 (3 %) dospělých s CRSwNP léčených dávkou 100 mg, u 1 z 68 (< 2 %) dospělých pacientů s EGPA léčených dávkou 300 mg a u 1 z 53 (2 %) dospělých a dospívajících s HES léčených dávkou 300mg mepolizumabu subkutánně.

Profil imunogenicity mepolizumabu u pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem (n = 998) s mediánem doby trvání léčby 2,8 let (rozmezí 4 týdny až 4,5 let) nebo u pacientů s HES (n = 102) s trváním léčby 20 týdnů v otevřených pokračujících studiích byl podobný profilu, který byl pozorován v placebem kontrolovaných studiích.

U dětí ve věku 6 až 11 let s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem po podání dávky buď 40 mg subkutánně (u tělesné hmotnosti < 40 kg) nebo 100 mg subkutánně (u tělesné hmotnosti ≥ 40 kg), byly detekovatelné protilátky proti mepolizumabu u 2 z 35 (6 %) po podání alespoň jedné dávky mepolizumabu během krátké úvodní fáze studie. Žádné děti neměly detekovatelné protilátky proti mepolizumabu během dlouhodobé fáze studie. Neutralizující protilátky byly detekovány u jednoho dospělého pacienta s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem a u žádného pacienta s CRSwNP, EGPA nebo HES. U většiny pacientů neovlivnily protilátky proti mepolizumabu znatelně farmakokinetiku ani farmakodynamiku mepolizumabu a nebyl zaznamenán vztah mezi titry protilátek a změnou počtu eosinofilů v krvi.

Klinická účinnost

Těžké eosinofilní astma

Účinnost mepolizumabu v léčbě cílové skupiny pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem byla hodnocena ve 3 randomizovaných dvojitě zaslepených klinických studiích s paralelními skupinami trvajících 24 – 52 týdnů, provedených u pacientů ve věku 12 let a starších. Tito pacienti buď neměli astma pod kontrolou (výskyt alespoň dvou těžkých exacerbací během předchozích 12 měsíců) jejich současnou standardní léčbou, včetně léčby zahrnující přinejmenším kombinaci vysoké dávky inhalačních kortikosteroidů (IKS) s přidanou udržovací léčbou, nebo byli závislí na podávání systémových kortikosteroidů. Přidaná udržovací léčba zahrnovala dlouhodobě působící beta₂-adrenergní agonisty (LABA), antagonisty leukotrienů, dlouhodobě působící muskarinové antagonisty (LAMA), theofylin a perorální kortikosteroidy (OCS).

Dvě studie sledující výskyt exacerbací astmatu MEA112997 a MEA115588 celkově zahrnovaly 1 192 pacientů, v průměrném věku 49 let (rozmezí věku 12 – 82 let), 60 % pacientů tvořily ženy. Podíl pacientů na udržovací OCS léčbě byl 31 %, resp. 24 %. Pro zařazení do studie bylo požadováno, aby pacienti měli v anamnéze dvě nebo více těžkých exacerbací astmatu vyžadujících léčbu perorálními nebo systémovými kortikosteroidy během posledních 12 měsíců a sníženou funkci plic před začátkem léčby mepolizumabem (prebronchodilatační hodnota FEV₁ < 80 % u dospělých a < 90 % u dospívajících). Průměrný počet exacerbací v posledním roce byl 3,6 a průměrná prebronchodilatační FEV₁ byla 60 % náležité hodnoty. V průběhu studií pacienti pokračovali v již zavedené léčbě astmatu.

Do studie MEA115575 sledující perorální kortikosteroidy šetřící efekt bylo zařazeno celkem 135 pacientů (55 % žen, průměrný věk 50 let), kteří byli léčeni OCS (v dávce 5 – 35 mg podávané denně) a vysokou dávkou IKS s přidanou udržovací léčbou.

Studie MEA112997 (DREAM) sledující účinnost různých dávek

Ve studii MEA112997, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studii s paralelními skupinami trvajících 52 týdnů se zařazením 616 pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem, mepolizumab v dávce 75 mg, 250 mg nebo 750 mg podané intravenózně ve srovnání s placebem významně snižoval výskyt klinicky významných exacerbací astmatu (definovaných jako zhoršující se astma vyžadující použití perorálních nebo systémových kortikosteroidů a/nebo hospitalizaci a/nebo návštěvy na pohotovostním oddělení) (viz tabulka 1).

Tabulka 1: Četnost klinicky významných exacerbací v 52. týdnu u populace Intent to Treat

	Intravenózní mepolizumab			Placebo n = 155
	75 mg n = 153	250 mg n = 152	750 mg n = 156	
Výskyt exacerbací/rok	1,24	1,46	1,15	2,40
Procento snížení	48 %	39 %	52 %	
Poměr výskytu exacerbací (95% CI)	0,52 (0,39; 0,69)	0,61 (0,46; 0,81)	0,48 (0,36; 0,64)	
p-hodnota	< 0,001	< 0,001	< 0,001	

Studie MEA115588 (MENZA) sledující snížení výskytu exacerbací

MEA115588 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická studie s paralelními skupinami, která hodnotila účinnost a bezpečnost mepolizumabu jako přídavné léčby u 576 pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem, při kterém byl počet eosinofilů v periferní krvi vyšší nebo rovný 150 buňkám/ μ l na počátku léčby nebo počet eosinofilů v krvi vyšší nebo rovný 300 buňkám/ μ l během posledních 12 měsíců.

Pacientům byl podáván mepolizumab 100 mg subkutánně, mepolizumab 75 mg intravenózně nebo placebo jednou za 4 týdny po dobu 32 týdnů. Primární cíl, snížení četnosti výskytu klinicky významných exacerbací astmatu, byl dosažen u obou skupin léčených mepolizumabem; ve srovnání s placebem bylo dosaženo statistické významnosti ($p < 0,001$). Tabulka 2 shrnuje výsledky pro primární a sekundární cíle u pacientů léčených mepolizumabem podaným subkutánně nebo placebem.

Tabulka 2: Výsledky primárního a sekundárních cílů ve 32. týdnu u populace Intent to Treat (MEA115588)

	Mepolizumab (100 mg s.c.) n = 194	Placebo n = 191
Primární cíl		
Frekvence klinicky významných exacerbací		
Výskyt exacerbací za rok	0,83	1,74
Procento snížení Poměr výskytu exacerbací (95% CI)	53 % 0,47 (0,35; 0,64)	-
p-hodnota	< 0,001	
Sekundární cíle		
Frekvence exacerbací vyžadujících hospitalizaci nebo návštěvu na lékařské pohotovosti		
Výskyt exacerbací za rok	0,08	0,20
Procento snížení Poměr výskytu exacerbací (95% CI)	61 % 0,39 (0,18; 0,83)	-
p-hodnota	0,015	
Frekvence exacerbací vyžadujících hospitalizaci		
Výskyt exacerbací za rok	0,03	0,10
Procento snížení Poměr výskytu exacerbací (95% CI)	69 % 0,31 (0,11; 0,91)	-
p-hodnota	0,034	
Prebronchodilatační FEV₁ (ml) ve 32. týdnu		
Výchozí (SD)	1 730 (659)	1 860 (631)
Průměrná změna od výchozí hodnoty (SE)	183 (31)	86 (31)
Rozdíl (mepolizumab vs. placebo)	98	
95% CI	(11; 184)	
p-hodnota	0,028	
Dotazník Nemocnice Sv. Jiří (SGRQ) ve 32. týdnu		
Výchozí (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Průměrná změna od výchozí hodnoty (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Rozdíl (mepolizumab vs. placebo)	-7,0	
95% CI	(-10,2; -3,8)	
p-hodnota	< 0,001	

Snížení podílu exacerbací podle výchozího počtu eosinofilů v krvi

Tabulka 3 ukazuje výsledky kombinované analýzy dvou studií exacerbací (MEA112997 a MEA115588) podle výchozího počtu eosinofilů v krvi. Podíl exacerbací ve skupině s placebem se zvyšoval se zvyšujícím se výchozím počtem eosinofilů. Snížení poměru výskytu exacerbací u mepolizumabu bylo vyšší u pacientů s vyšším počtem eosinofilů v krvi.

Tabulka 3: Kombinovaná analýza výskytu klinicky významných exacerbací podle výchozího počtu eosinofilů v krvi u pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem

	Mepolizumab 75 mg i.v./100 mg s.c. n = 538	Placebo n = 346
MEA112997+MEA115588		
< 150 buněk/μl		
n	123	66
Výskyt exacerbací za rok	1,16	1,73
Mepolizumab vs. placebo		
Poměr výskytu exacerbací (95% CI)	0,67 (0,46; 0,98)	---
150 až < 300 buněk/μl		
n	139	86
Výskyt exacerbací za rok	1,01	1,41
Mepolizumab vs. placebo		
Poměr výskytu exacerbací (95% CI)	0,72 (0,47; 1,10)	---
300 až < 500 buněk/μl		
n	109	76
Výskyt exacerbací za rok	1,02	1,64
Mepolizumab vs. placebo		
Poměr výskytu exacerbací (95% CI)	0,62 (0,41; 0,93)	---
≥ 500 buněk/μl		
n	162	116
Výskyt exacerbací za rok	0,67	2,49
Mepolizumab vs. placebo		
Poměr výskytu exacerbací (95% CI)	0,27 (0,19; 0,37)	---

Studie MEA115575 (SIRIUS) sledující snížení podávaných dávek perorálních kortikosteroidů

MEA115575 hodnotila vliv mepolizumabu 100 mg podaného subkutánně na snížení potřeby podávání udržovacích perorálních kortikosteroidů (OCS) při zachování kontroly astmatu u pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem. Pacienti měli počet eosinofilů v krvi $\geq 150/\mu\text{l}$ před začátkem léčby mepolizumabem nebo $\geq 300/\mu\text{l}$ během 12 měsíců před screeningem. Pacientům byl podáván mepolizumab nebo placebo jednou za 4 týdny po celou dobu léčby. V průběhu studie pacienti pokračovali v již zavedené léčbě astmatu s výjimkou dávky OCS, která byla snižována každé 4 týdny v průběhu redukční fáze (ve 4. – 20. týdnu), dokud astma zůstávalo pod kontrolou.

Ve studii bylo zahrnuto celkem 135 pacientů: průměrný věk byl 50 let, 55 % byly ženy a 48 % pacientů dostávalo perorální kortikosteroidy po dobu alespoň 5 let. Výchozí průměrná dávka ekvivalentu prednisonu byla přibližně 13 mg denně.

Primárním cílem bylo procentuální snížení denní dávky OCS (ve 20. – 24. týdnu) při udržení kontroly astmatu dávkami OCS z definovaných kategorií (viz tabulka 4). Předem definované kategorie zahrnovaly procentuální snižování v rozsahu 90 – 100 % až k nulovému snížení dávky prednisonu na konci optimalizační fáze. Srovnání mezi mepolizumabem a placebem bylo statisticky významné ($p = 0,008$).

Tabulka 4: Výsledky primárního a sekundárního cíle ve studii MEA115575

	ITT populace	
	Mepolizumab 100 mg (subkutánně) n = 69	Placebo n = 66
Primární cíl		
Procentuální snížení OCS od výchozí hodnoty (ve 20. – 24. týdnu)		
90 % - 100 %	16 (23 %)	7 (11 %)
75 % - < 90 %	12 (17 %)	5 (8 %)
50 % - < 75 %	9 (13 %)	10 (15 %)
> 0 % - < 50 %	7 (10 %)	7 (11 %)
Bez snížení OCS/nedostatečná kontrola astmatu/ukončení léčby	25 (36 %)	37 (56 %)
Poměr šancí (Odds ratio) (95% CI)	2,39 (1,25; 4,56)	
p-hodnota	0,008	
Sekundární cíle (ve 20.-24. týdnu)		
Snížení denní dávky OCS na 0 mg/den	10 (14 %)	5 (8 %)
Odds poměr (95% CI)	1,67 (0,49; 5,75)	
p-hodnota	0,414	
Snížení denní dávky OCS na ≤ 5 mg/den	37 (54 %)	21 (32 %)
Poměr šancí (Odds ratio) (95% CI)	2,45 (1,12; 5,37)	
p-hodnota	0,025	
Medián % snížení denní dávky OCS od výchozí hodnoty (95% CI)	50,0 (20,0; 75,0)	0,0 (-20,0; 33,3)
Medián rozdílu (95% CI)	-30,0 (-66,7; 0,0)	
p-hodnota	0,007	

Otevřené pokračující klinické studie u těžkého refrakterního eosinofilního astmatu MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) a 201312 (COSMEX)

Dlouhodobý profil účinnosti mepolizumabu u pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem (n = 998) s mediánem doby trvání léčby 2,8 let (rozmezí 4 týdnů až 4,5 let) v otevřených pokračujících studiích MEA115666, MEA115661 a 201312 byl obecně jednotný se 3 placebem kontrolovanými studiemi.

Chronická rinosinitida s nosní polypózou (CRSwNP)

Studie 205687 (SYNAPSE) byla 52týdenní, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie, která hodnotila 407 pacientů ve věku 18 let a starších s CRSwNP. Pro zařazení do studie museli mít pacienti skóre symptomů nosní obstrukce podle VAS (vizuální analogová škála) > 5 z maximálního počtu 10 bodů, celkové skóre symptomů podle VAS > 7 z maximálního počtu 10 bodů a endoskopické skóre oboustranné NP ≥ 5 z maximálního počtu 8 bodů (s minimálním skóre 2 body pro každou z nosních dutin). Pacienti také museli mít v anamnéze za posledních 10 let alespoň jedno předchozí chirurgické odstranění nosních polypů.

Klíčové výchozí charakteristiky zahrnovaly celkové endoskopické skóre NP 5,5, průměr (SD) (1,29), skóre nosní obstrukce dle VAS 9,0, průměr (SD) (0,83), celkové skóre symptomů dle VAS 9,1, průměr (SD) (0,74), skóre ztráty čichu dle VAS 9,7, průměr (SD) (0,72) a Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) 64,1, průměr (SD) (18,32). Geometrický průměr počtu eosinofilů na počátku studie byl 390 buněk/μl (95% CI: 360, 420). Kromě toho 27 % pacientů mělo aspirinem exacerbované respirační

onemocnění (AERD) a 48% pacientů mělo v posledních 12 měsících alespoň 1 cyklus léčby OCS pro CRSwNP.

Pacientům byla jako doplněk k základní léčbě intranazálními kortikosteroidy jednou za 4 týdny subkutánně podávána dávka 100 mg mepolizumabu nebo placebo.

Ko-primárními cíli byla změna celkového endoskopického skóre NP v 52. týdnu a změna průměrného skóre nosní obstrukce dle VAS ve 49.–52. týdnu oproti výchozímu stavu. Klíčovým sekundárním cílem byla doba do první operace NP do 52. týdne (operace byla definována jako jakýkoli zákrok zahrnující použití nástrojů a vedoucí k řezu a odstranění tkáně [např. polypektomie] v nosní dutině). U pacientů, kteří dostávali mepolizumab, došlo ve srovnání se skupinou s placebem k významně výraznějšímu zlepšení (poklesu) celkového endoskopického skóre NP v 52. týdnu a skóre nosní obstrukce dle VAS ve 49.–52. týdnu a všechny výsledky sekundárních cílů ukazovaly statisticky významně ve prospěch mepolizumabu (viz tabulka 5 a obrázek 1).

Tabulka 5: Souhrn výsledků primárních a sekundárních cílů (populace Intent to Treat)

	Placebo (N = 201)	Mepolizumab 100 mg s.c. (N = 206)
Souběžné primární cíle		
Celkové endoskopické skóre v 52. týdnu^a		
Medián skóre na počátku (min., max.)	6,0 (0; 8)	5,0 (2; 8)
Medián změny od výchozí hodnoty	0,0	-1,0
p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdíl mediánů (95% CI) ^c		-0,73 (-1,11; -0,34)
Zlepšení o ≥ 1 bod, n (%)	57 (28)	104 (50)
Zlepšení o ≥ 2 bod, n (%)	26 (13)	74 (36)
Skóre nosní obstrukce dle VAS (49.–52. týden)^a		
Medián skóre na počátku (min., max.)	9,14 (5,31; 10,00)	9,01 (6,54; 10,00)
Medián změny od výchozí hodnoty	-0,82	-4,41
p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdíl mediánů (95% CI) ^c		-3,14 (-4,09; -2,18)
Zlepšení o ≥ 1 bod, n (%)	100 (50)	146 (71)
Zlepšení o ≥ 3 body, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)
Klíčový sekundární cíl		
Doba do první operace nosních polypů		
Účastníci s chirurgickým zákrokem	46 (23)	18 (9)
Poměr rizik (mepolizumab/placebo) (95% CI) ^e		0,43 (0,25; 0,76)
p-hodnota ^e		0,003
Další sekundární cíle		
Celkové skóre dle VAS (49.–52. týden)^a		
Medián skóre na počátku (min., max.)	9,20 (7,21; 10,00)	9,12 (7,17; 10,00)
Medián změny od výchozí hodnoty	-0,90	-4,48
p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdíl mediánů (95% CI) ^c		-3,18 (-4,10; -2,26)
Zlepšení o $\geq 2,5$ bodu (%) ^f	40	64
Celkové skóre SNOT-22 v 52. týdnu^{a,g}		
n	198	205
Medián skóre na počátku (min., max.)	64,0 (19; 110)	64,0 (17; 105)
Medián změny od výchozí hodnoty	-14,0	-30,0
p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdíl mediánů (95% CI) ^c		-16,49 (-23,57; -9,42)
Zlepšení o ≥ 28 bodu (%) ^f	32	54
Pacienti vyžadující do 52. týdne léčbu nosní polypózy systémovými kortikosteroidy		
Počet pacientů s ≥ 1 cyklem léčby OCS	74 (37)	52 (25)

Poměr šancí (Odds ratio) ve srovnání s placebem (95% CI) ^h		0,58 (0,36; 0,92)
p-hodnota ^h		0,020
Složené skóre dle VAS – nosní příznaky (49.–52. týden)^{a,i}		
Medián skóre na počátku (min., max.)	9,18 (6,03; 10,00)	9,11 (4,91; 10,00)
Medián změny od výchozí hodnoty	-0,89	-3,96
p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdíl mediánů (95% CI) ^c		-2,68 (-3,44; -1,91)
Zlepšení o ≥ 2 bodu (%) ^f	40	66
Skóre ztráty čichu dle VAS (49.–52. týden)^a		
Medián skóre na počátku (min., max.)	9,97 (6,69; 10,00)	9,97 (0,94; 10,00)
Medián změny od výchozí hodnoty	0,00	-0,53
p-hodnota ^b		< 0,001
Rozdíl mediánů (95% CI) ^c		-0,37 (-0,65; -0,08)
Zlepšení o ≥ 3 bodu (%) ^f	19	36

^a Pacientům, kteří před návštěvou podstoupili operaci nosu/sinuplastiku, bylo přiřazeno jejich nejhorší pozorované skóre před operací nosu/sinuplastikou. Těm, kteří odstoupili ze studie bez nosní operace/sinuplastiky, bylo přiřazeno jejich nejhorší pozorované skóre před odstoupením.

^b Na základě Wilcoxon rank-sum testu.

^c Kvantilová regrese s nezávislými proměnnými zahrnujícími léčebnou skupinu, zeměpisnou oblast, výchozí skóre a log(e) výchozího počtu eosinofilů v krvi.

^d Pro účely tohoto hodnocení bylo jako významná změna stanoveno zlepšení skóre nosní obstrukce dle VAS o 3 body u individuálního pacienta.

^e Odhadnuto z Coxova modelu proporcionálních rizik s nezávislými proměnnými zahrnujícími léčebnou skupinu, zeměpisnou oblast, výchozí celkové endoskopické skóre (centrálně stanovené), výchozí skóre nosní obstrukce dle VAS, log(e) výchozího počtu eosinofilů v krvi a počet předchozích operací (1, 2, > 2 jako ordinální číslo).

^f Pro účely tohoto hodnocení byla jako hranice zlepšení stanovena významná změna u individuálního pacienta

^g Zlepšení bylo zaznamenáno ve všech 6 oblastech symptomů a dopadů spojených s CRSwNP.

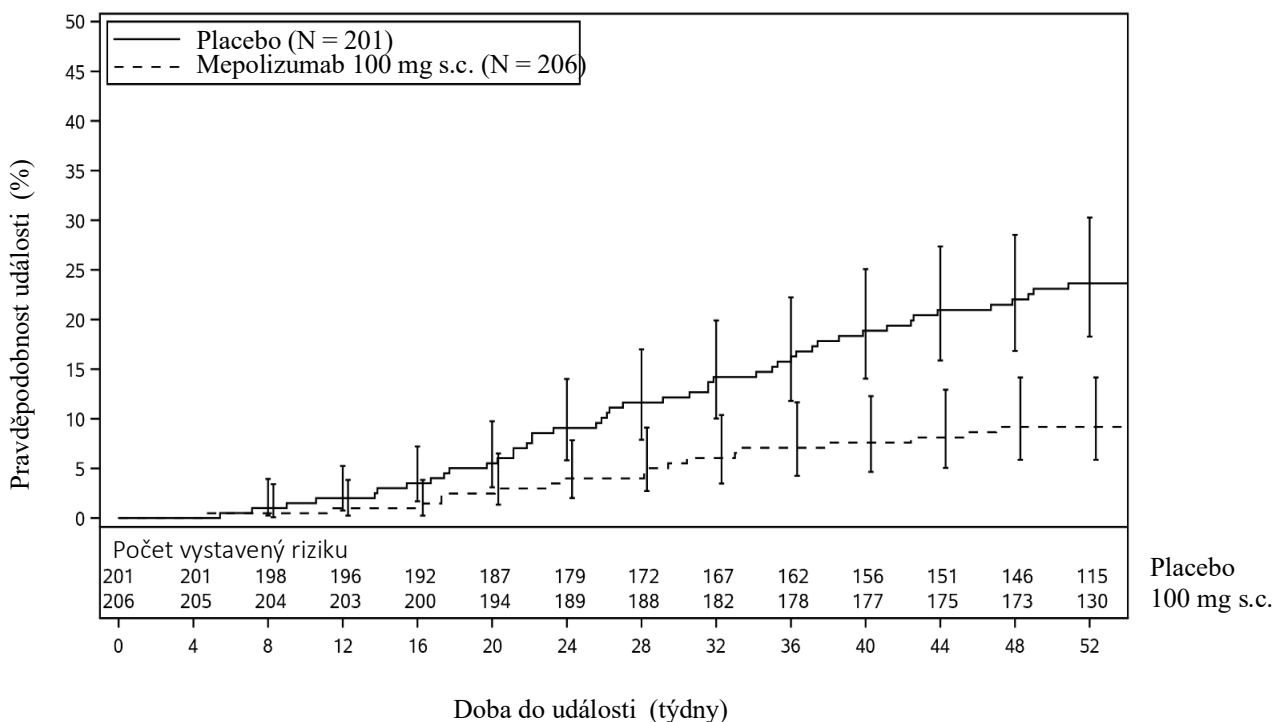
^h Analýza pomocí logistického regresního modelu s nezávislými proměnnými zahrnujícími léčebnou skupinu, zeměpisnou oblast, počet cyklů léčby NP pomocí OCS v posledních 12 měsících (0, 1, > 1 jako ordinální číslo), výchozí celkové endoskopické skóre nosní polypózy (centrálně stanovené), výchozí skóre nosní obstrukce dle VAS a log(e) výchozího počtu eosinofilů v krvi.

ⁱ Složené skóre dle VAS zahrnující nosní obstrukci, výtok z nosu, přítomnost hlenu v krku a ztrátu čichu.

Doba do první operace NP

Během 52týdenního období léčby existovala u pacientů ve skupině s mepolizumabem nižší pravděpodobnost, že podstoupí operaci NP, než u pacientů ve skupině s placebem. Riziko chirurgického zákroku v průběhu léčby bylo u pacientů léčených mepolizumabem ve srovnání se skupinou s placebem významně nižší o 57 % (poměr rizik: 0,43; 95% CI: 0,25; 0,76; p = 0,003).

Obrázek 1: Kaplanova Meierova křivka doby do první operace nosních polypů



Post-hoc analýza podílu pacientů, kteří podstoupili operaci, ukázala 61% snížení pravděpodobnosti operace proti placebo (OR: 0,39, 95% CI: 0,21, 0,72; $p = 0,003$).

Pacienti s CRSwNP s komorbidním astmatem

U 289 (71 %) pacientů s komorbidním astmatem prokázaly předem specifikované analýzy zlepšení souběžných primárních cílů. Tento výsledek je konzistentní se zlepšením pozorovaným v celkové populaci u pacientů, kteří dostávali mepolizumab 100 mg, ve srovnání se skupinou s placebem. Navíc u těchto pacientů, kterým byl podáván mepolizumab 100 mg, došlo dle dotazníku Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) oproti skupině s placebem v 52. týdnu k získání větší kontroly nad astmatem ve srovnání s výchozím stavem (medián změny [Q1, Q3] -0,80 [-2,20; 0,00] a 0,00 [-1,10; 0,20]).

Eosinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA)

MEA115921 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, 52týdenní studie hodnotící 136 dospělých pacientů s EGPA, kteří měli v anamnéze relabující nebo refrakterní onemocnění a kteří byli na stabilní léčbě perorálními kortikosteroidy (OCS; $\geq 7,5$ až ≤ 50 mg prednizolonu/prednizonu denně) se stabilní imunosupresivní léčbou nebo bez ní (s výjimkou cyklofosfamidu). V průběhu studie byla povolena jiná základní standardní léčba. Padesát tři procent ($n = 72$) pacientů užívalo současně stabilní imunosupresivní léčbu. Pacienti s orgány nebo život ohrožující EGPA byli ze studie MEA115921 vyloučeni.

Pacientům byla jako doplněk k základní léčbě prednizolonem/prednizonem s imunosupresivní léčbou nebo bez ní jednou za 4 týdny subkutánně podávána dávka 300 mg mepolizumabu nebo placebo. Dávka OCS byla snižována podle uvážení zkoušejícího.

Remise

Souběžnými primárními cíli byly celková souhrnná doba trvání remise, definovaná jako hodnota Birminghamského skóre aktivity vaskulitidy (BVAS) = 0 při dávce prednizolonu/prednizonu ≤ 4 mg/den, a podíl pacientů v remisi po 36 a 48 týdnech léčby. BVAS = 0 představuje absenci aktivní vaskulitidy.

Ve srovnání s placebem dosáhli pacienti, kteří dostávali mepolizumab 300 mg, významně delší souhrnné doby v remisi. Ve srovnání s placebem navíc dosáhl významně vyšší podíl pacientů užívajících mepolizumab 300 mg remise jak v 36., tak ve 48. týdnu (tabulka 6).

U obou souběžných primárních cílů byl ve srovnání s placebem příznivý účinek pozorovaný po léčbě mepolizumabem 300 mg přítomen bez ohledu na to, zda pacienti dostávali kromě základní léčby kortikosteroidy také imunosupresiva.

Při použití definice remise pro účely sekundárního cíle jako BVAS=0 při dávce prednizolonu/prednizonu $\leq 7,5$ mg/den dosáhli pacienti dostávající mepolizumab 300 mg také významně delší celkové doby v remisi ($p < 0,001$) a ve srovnání s placebem byl v této skupině také vyšší podíl pacientů v remisi jak v 36., tak ve 48. týdnu ($p < 0,001$).

Tabulka 6: Analýzy souběžných primárních cílů

	Počet (%) pacientů	
	Placebo N = 68	Mepolizumab 300 mg N = 68
Celková doba remise za 52 týdnů		
0	55 (81)	32 (47)
> 0 až < 12 týdnů	8 (12)	8 (12)
12 až < 24 týdnů	3 (4)	9 (13)
24 až < 36 týdnů	0	10 (15)
³ 36 týdnů	2 (3)	9 (13)
Poměr šancí (Odds ratio) (mepolizumab/placebo)		5,91
95% CI	---	2,68; 13,03
p-hodnota	---	< 0,001
Pacienti v remisi ve 36. a 48. týdnu	2 (3)	22 (32)
Poměr šancí (Odds ratio) (mepolizumab/placebo)		16,74
95% CI	---	3,61; 77,56
p-hodnota	---	< 0,001

Poměr šancí (Odds ratio) > 1 hovoří ve prospěch přípravku Nucala. Remise: BVAS = 0 při dávce OCS ≤ 4 mg/den.

Relaps

Ve srovnání s placebem byla doba do prvního relapsu významně delší u pacientů, kteří dostávali mepolizumab 300 mg ($p < 0,001$). U pacientů, kteří dostávali mepolizumab, se navíc ve srovnání s placebem snížila anualizovaná míra výskytu relapsů o 50 %: 1,14 vs. 2,27.

Snížení dávek perorálních kortikosteroidů

Pacientům léčeným mepolizumabem bylo ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo, nutné ve 48.–52. týdnu podávat významně nižší průměrné denní dávky OCS. Během 48. až 52. týdne dosáhlo 59 % a 44 % pacientů léčených mepolizumabem průměrné denní dávky OCS ve výši $\leq 7,5$ mg a ≤ 4 mg ve srovnání s 33 % a 7 % ve skupině s placebem. U 18 % subjektů ve skupině s mepolizumabem bylo možno zcela vysadit OCS oproti 3 % ve skupině s placebem.

Dotazník kontroly astmatu – 6 (ACQ-6)

U pacientů léčených mepolizumabem došlo ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo, ve 49.–52. týdnu k významnému zlepšení průměrného skóre ACQ-6.

Hypereosinofilní syndrom (HES)

Studie 200622 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná 32týdenní studie, která hodnotila 108 pacientů s HES ve věku ≥ 12 let. Pacientům byla jako doplněk k základní léčbě HES

jednou za 4 týdny subkutánně podávána dávka 300 mg mepolizumabu nebo placebo. Ve studii 200622 základní léčba HES zahrnovala mimo jiné perorální kortikosteroidy (OCS), imunosupresiva, cytotoxickou léčbu a další symptomatickou léčbu související s HES, jako např. omeprazol. Pacienti zařazení do studie prodělali nejméně dvě vzplanutí HES a při screeningu měli počet eosinofilů v krvi ≥ 1000 buněk/ μ l. Ze studie byli vyloučeni pacienti s FIP1L1-PDGFR-alfa pozitivitou. Primárním cílem studie 200622 byl podíl pacientů, u nichž došlo v průběhu 32týdenního léčebného období ke vzplanutí HES. Vzplanutí HES bylo definováno jako zhoršení klinických známek a příznaků HES, jež vyvolalo potřebu zvýšit dávky OCS, případně léčbu HES doplnit o vyšší/další dávky cytotoxické či imunosupresivní medikace, nebo jako nutnost podání zaslepených aktivních OCS v důsledku zvýšení počtu eosinofilů v krvi (dvakrát a více).

Primární analýza srovnávala pacienty, u nichž došlo ke vzplanutí HES nebo kteří odstoupili ze studie, ve skupině s mepolizumabem a ve skupině s placebem. V průběhu 32týdenního léčebného období zaznamenalo vzplanutí HES nebo odstoupení ze studie o 50 % méně pacientů ve skupině léčené 300 mg mepolizumabu oproti skupině s placebem; konkrétně 28 % oproti 56 % (OR 0,28; 95% CI: 0,12; 0,64) (viz tabulka 7).

Sekundární cíle zahrnovaly dobu do prvního vzplanutí HES, podíl pacientů, u nichž došlo ke vzplanutí HES mezi 20. a 32. týdnem, výskyt vzplanutí HES a změnu závažnosti únavy oproti výchozímu stavu. Všechny sekundární cíle dosáhly statistické významnosti a podpořily výsledky primárního cíle (viz obrázek 2 a tabulka 8).

Tabulka 7: Výsledky primárního cíle/analýzy u populace Intent to Treat (studie 200622)

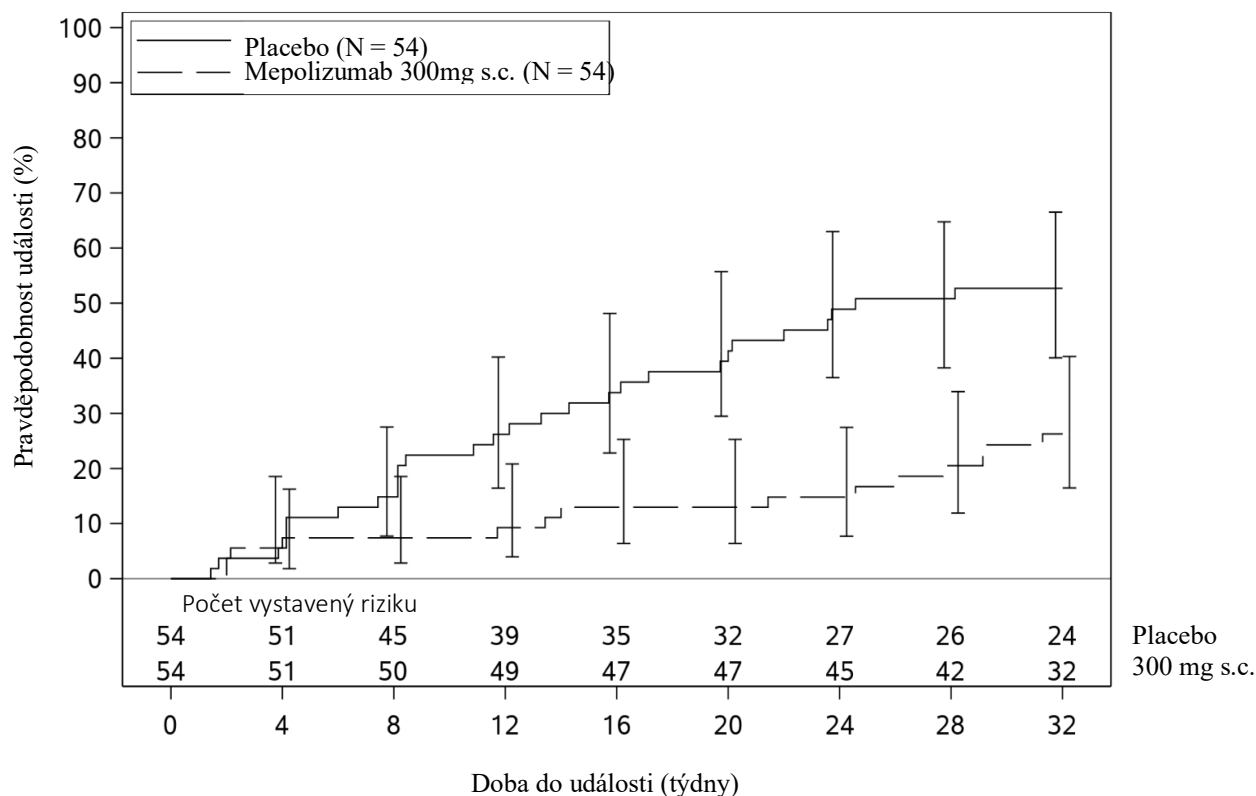
	Mepolizumab 300 mg N = 54	Placebo N = 54
Podíl pacientů, u nichž došlo ke vzplanutí HES		
Pacienti s ≥ 1 vzplanutím HES nebo pacienti, kteří ze studie odstoupili (%)	15 (28)	30 (56)
Pacienti s ≥ 1 vzplanutím HES (%)	14 (26)	28 (52)
Pacienti bez vzplanutí HES, kteří odstoupili (%)	1 (2)	2 (4)
Poměr šancí (Odds ratio) (95% CI)	0,28 (0,12; 0,64)	
p-hodnota dle CMH	0,002	

CMH = Cochran-Mantel-Haenszelův test

Doba do prvního vzplanutí

U pacientů, kterým byl podáván mepolizumab 300 mg, došlo k významnému prodloužení doby do prvního vzplanutí oproti placebu. Riziko prvního vzplanutí HES v průběhu léčebného období bylo u pacientů léčených mepolizumabem o 66 % nižší ve srovnání se skupinou s placebem (poměr rizik: 0,34; 95% CI: 0,18; 0,67; $p = 0,002$).

Obrázek 2: Kaplanova Meierova křivka doby do prvního vzplanutí HES



Tabulka 8: Výsledky dalších sekundárních cílů u populace Intent to Treat (studie 200622)

	Mepolizumab 300 mg N = 54	Placebo N = 54
Vzplanutí HES mezi 20. a 32. týdnem včetně		
Pacienti s ≥ 1 vzplanutím HES nebo pacienti, kteří ze studie odstoupili (%)	9 (17)	19 (35)
Poměr šancí (Odds ratio) (95% CI)	0,33 (0,13;0,85)	
p-hodnota dle CMH	0,02	
Výskyt vzplanutí HES		
Odhadovaný průměrný výskyt za rok	0,50	1,46
Poměr výskytu (95% CI) ^a	0,34 (0,19; 0,63)	
p-hodnota na základě Wilcoxonova rank-sum testu	0,002	
Změna oproti výchozí hodnotě závažnosti únavy dle položky 3 skóre BFI (Brief Fatigue Inventory) (nejhorší stupeň únavy za uplynulých 24 hodin) ve 32. týdnu^b		
Medián změny položky 3 BFI	-0,66	0,32
Srovnání p-hodnoty na základě Wilcoxonova rank-sum testu (mepolizumab vs. placebo)	0,036	

^a Poměr výskytu < 1 hovoří ve prospěch mepolizumabu.

^b U pacientů, u nichž údaje chybí, byla použita nejhorší zaznamenaná hodnota. Škála položky 3 BFI: 0 = žádná únava; 10 = maximální únava, jakou si lze představit
CMH = Cochran-Mantel-Haenszelův test

Otevřená návazná studie

Studie 205203 byla 20týdenní otevřená návazná studie ke studii 200622. Léčba HES mohla být upravena dle místních standardů péče, přičemž zůstala zachována léčba mepolizumabem 300 mg od 4 týdne. U pacientů, kteří v rámci této studie 205203 pokračovali v léčbě mepolizumabem, zůstal zachován účinek mepolizumabu na pokles počtu vzplanutí HES vykázaný studií 200622, v níž u 94 % pacientů (47 z 50) nedošlo ke vzplanutí.

Ze 72 pacientů, jimž bylo v průběhu 0. až 4. týdne návazné otevřené studie nutno podat OCS, jich 28 % dosáhlo v průběhu 16. až 20. týdne snížení průměrné denní dávky OCS o ≥ 50 %.

Pediatrická populace

Těžké refrakterní eosinofilní astma

Ve studii MEA115588 a ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované klinické studii 200862 bylo zahrnuto 34 dospívajících (ve věku 12 až 17 let). Z těchto 34 pacientů 12 dostávalo placebo, 9 byl podáván mepolizumab 75 mg intravenózně a 13 byl podáván mepolizumab 100 mg subkutánně. V kombinovaných analýzách těchto studií bylo pozorováno 40% snížení klinicky signifikantních exacerbací u dospívajících léčených mepolizumabem ve srovnání s placebem (relativní riziko 0,60; 95% CI: 0,17; 2,10).

Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA)

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje u dětí a dospívajících ve věku od 6 do 17 let.

HES

Do studie 200622 byli zahrnuti čtyři dospívající (ve věku 12–17 let), přičemž po dobu 32 týdnů byl jednomu z nich podáváno 300 mg mepolizumabu, zatímco zbylým třem placebo. Uvedený jeden dospívající léčený mepolizumabem nezaznamenal do 32. týdne studie 200622 žádné vzplanutí HES. Všichni čtyři dospívající, kteří dokončili studii 200622, pokračovali i v návazné otevřené 20týdenní studii 205203, v jejímž průběhu jeden z těchto čtyř dospívajících zaznamenal vzplanutí HES.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po subkutánním podání u pacientů s astmatem a CRSwNP byla farmakokinetika mepolizumabu v rozmezí dávek 12,5 mg až 250 mg přibližně úměrná dávce. Při subkutánním podání mepolizumabu 300 mg byla přibližně třikrát vyšší systémová expozice než při podávání mepolizumabu 100 mg.

Absorpce

Po subkutánním podání zdravým dobrovolníkům nebo pacientům s astmatem byl mepolizumab pomalu absorbován s mediánem doby do dosažení maximální koncentrace v plazmě (t_{max}) v rozmezí od 4 do 8 dnů.

Po podání jednotlivé subkutánní dávky do břicha, stehna nebo paže zdravým dobrovolníkům byla absolutní biologická dostupnost mepolizumabu 64 %, 71 %, resp. 75 %. U pacientů s astmatem byla absolutní biologická dostupnost mepolizumabu podaného subkutánně do paže v rozmezí 74 – 80 %. Po opakovaném subkutánním podávání každé 4 týdny bylo dosaženo v ustáleném stavu přibližně dvojnásobné kumulace.

Distribuce

Po podání jednotlivé intravenózní dávky pacientům s astmatem je průměr distribučního objemu mepolizumabu 55 až 85 ml/kg.

Biotransformace

Mepolizumab je humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka degradovaná proteolytickými enzymy, které jsou široce rozšířeny v těle a nejsou omezeny pouze na jaterní tkáň.

Eliminace

Po podání jedné intravenózní dávky pacientům s astmatem byla průměrná systémová clearance (CL) v rozsahu 1,9 až 3,3 ml/den/kg s průměrným terminálním poločasem přibližně 20 dnů. Po subkutánním podání mepolizumabu byl průměrný poločas eliminace ($t_{1/2}$) v rozsahu 16 až 22 dnů. U populačních farmakokinetických analýz byla stanovena systémová clearance mepolizumabu 3,1 ml/den/kg.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (≥ 65 let věku)

Pro starší pacienty (≥ 65 let) existují pouze omezené farmakokinetické údaje ze všech klinických studií ($n = 90$). Výsledky populační analýzy farmakokinetiky však nenaznačily vliv věku v rozmezí 12 až 82 let na farmakokinetiku mepolizumabu.

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny formální studie pro zjištění vlivu poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku mepolizumabu. Podle populační analýzy farmakokinetiky není pro pacienty s clearance kreatininu v rozmezí 50 – 80 ml/min nutná úprava dávky. Pro pacienty s clearance kreatininu < 50 ml/min jsou dostupné pouze omezené údaje.

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny formální studie pro zjištění vlivu poruchy funkce jater na farmakokinetiku mepolizumabu. Vzhledem k tomu, že mepolizumab je degradován široce rozšířenými proteolytickými enzymy, které nejsou omezeny na jaterní tkáň, je nepravděpodobné, že by změna funkce jater měla vliv na eliminaci mepolizumabu.

Pediatrická populace

Těžké eosinofilní astma a HES

Pro pediatrickou populaci jsou dostupné omezené farmakokinetické údaje (59 pacientů s eosinofilní esofagitidou, 55 pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem a 1 pacient s HES). Farmakokinetika intravenózního mepolizumabu byla hodnocena populační analýzou farmakokinetiky v pediatrické studii provedené u pacientů ve věku 2 – 17 let s eosinofilní esofagitidou. Farmakokinetika u dětí byla většinou odvoditelná od dospělých po přepočtu na tělesnou hmotnost. Farmakokinetika mepolizumabu u dospívajících pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem nebo HES studovaná ve studiích fáze 3 byla konzistentní s dospělými (viz bod 4.2).

Pediatrická farmakokinetika po subkutánním podávání byla u pacientů ve věku 6 až 11 let s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem zkoumána v otevřené nekontrolované klinické studii trvající 12 týdnů. Farmakokinetika u pediatrických pacientů byla v podstatě konzistentní s dospělými a dospívajícími po započítání tělesné hmotnosti a biologické dostupnosti. Absolutní biologická dostupnost po subkutánním podání se jeví jako úplná ve srovnání se 76% hodnotou pozorovanou u dospělých a dospívajících. Expozice po subkutánním podání buď 40 mg (u tělesné hmotnosti < 40 kg) nebo 100 mg (u tělesné hmotnosti ≥ 40 kg) byla 1,32násobná a 1,97násobná proti expozici pozorované u dospělých užívajících dávku 100 mg. Hodnocení 40mg podkožního dávkovacího režimu podávaného každé 4 týdny dětem ve věku 6 až 11 let v rozmezí 15 – 70 kg tělesné hmotnosti pomocí PK modelování a simulace předpovídá, že expozice tohoto dávkovacího režimu by zůstala v průměru 38% u dospělých při dávce 100 mg. Vzhledem k širokému terapeutickému indexu mepolizumabu je tento dávkovací režim považován za přijatelný.

EGPA

Farmakokinetika mepolizumabu u dětí (6 až 17 let) s EGPA byla stanovena předpokladem pomocí modelování a simulace na základě farmakokinetiky u jiných eosinofilních onemocnění a předpokládá se, že bude odpovídat farmakokinetice pozorované u dětí s těžkým eosinofilním astmatem. U dětí ve věku 6 až 11 let s tělesnou hmotností v širokém rozmezí 15–70 kg lze při doporučeném dávkování předpokládat, že by expozice měla zůstat v průměru na úrovni 26 % expozice, jíž jsou vystaveni dospělí pacienti, jimž je podávána dávka 300 mg.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k tomu, že mepolizumab je monoklonální protilátka, nebyly provedeny žádné studie genotoxicity nebo kancerogenity.

Toxikologie a/nebo farmakologie u zvířat

Předklinické údaje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti nebo toxicity po opakovaném podání u opic. Intravenózní a subkutánní podání opicím bylo spojeno se snížením počtu eosinofilů v periférii a v plicích bez toxikologických nálezů.

Předpokládá se, že eosinofily jsou spojeny s imunitní systémovou odpovědí na některé parazitární infekce. Studie provedené u myší léčených anti-IL-5 protilátkami nebo u myší geneticky postrádajících IL-5 nebo eosinofily neukázaly zhoršení schopnosti bojovat s parazitárními infekcemi. Význam těchto nálezů pro člověka není znám.

Fertilita

Ve studii fertility a běžné studii reprodukční toxicity u myší provedené s analogickými protilátkami, které inhibují IL-5 u myší, nebylo pozorováno zhoršení fertility. Tato studie nezahrnovala hodnocení vrhu nebo funkční zhodnocení mláďat.

Březost

U opic neměl mepolizumab žádný vliv na březost nebo embryo-fetální a postnatální vývoj (včetně imunitních funkcí) mláďat. Vyšetření interních nebo skeletálních malformací nebylo provedeno. Údaje získané ze studií u opic makaků jávských prokázaly, že mepolizumab prochází placentou. Koncentrace mepolizumabu byly přibližně 1,2krát až 2,4krát vyšší u mláďat než u matek po dobu několika měsíců po porodu a neovlivňovaly imunitní systém mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

Po rekonstituci

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku byla prokázána po dobu 8 hodin při uchovávání do 30 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob rekonstituce nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, jsou doba do použití a podmínky uchovávání v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10ml injekční lahvička z bezbarvého skla (sklo třídy I) s brombutylovou pryžovou zátkou a šedým hliníkovým uzávěrem s plastovým krytem obsahující 100 mg prášku pro injekční roztok.

Velikost balení:

1 injekční lahvička

Vícečetné balení se skládá ze 3 (3 balení po 1) injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rekonstituce se má provádět za aseptických podmínek.

Pokyny pro rekonstituci jedné injekční lahvičky

1. **Rekonstituuje obsah injekční lahvičky 1,2 ml sterilní vody pro injekci**, preferenčně použijte 2 až 3ml injekční stříkačku a jehlu velikosti 21. Proud sterilní vody musí směřovat svisle na střed lyofilizátu. Rekonstituci provádějte při pokojové teplotě, v 15sekundových intervalech lehce míchejte lahvičkou po dobu 10 sekund krouživými pohyby, dokud se prášek nerozpustí.

*Poznámka: Rekonstituovaný roztok se během této procedury **nesmí protřepávat**, protože by mohlo dojít k pěnění nebo precipitaci. Rekonstituce je obvykle ukončena během 5 minut po přidání sterilní vody, ale může trvat i déle.*

2. Je-li k rekonstituci přípravku Nucala použito mechanické zařízení (míchačka), lze rekonstituci provést při 450 otáčkách/min během maximálně 10 minut. Alternativně je akceptovatelné použití 1 000 otáček/min po dobu maximálně 5 minut.
3. Po rekonstituci a před použitím je nutno přípravek Nucala vizuálně zkontrolovat na přítomnost částic a čirost. Roztok musí být čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý, bez viditelných částic. Malé bublinky se očekávají a jsou přijatelné. Zůstanou-li v roztoku částice, nebo pokud je roztok zakalený nebo mléčně zbarvený, nesmí se používat.
4. Rekonstituovaný roztok, není-li použit okamžitě, musí být:
 - chráněn před slunečním zářením;
 - uchováván při teplotě do 30 °C, chráněn před mrazem;
 - zlikvidován, není-li použit během 8 hodin od rekonstituce.

Pokyny pro podávání 100mg dávky

1. K subkutánnímu podání má být preferenčně použita 1ml polypropylenová injekční stříkačka s jednorázovou jehlou velikosti 21 až velikosti 27 x 0,5 palce (13 mm).

2. Těsně před podáním odeberte 1 ml rekonstituovaného roztoku přípravku Nucala. Rekonstituovaným roztokem netřepejte, protože by mohlo dojít k pění nebo precipitaci.
3. Podejte 1ml injekci (ekvivalentní 100 mg mepolizumabu) subkutánně do horní části paže, do stehna nebo břicha.

Je-li k podání předepsané dávky třeba více než jedné injekční lahvičky, opakujte kroky 1 až 3. Doporučuje se, aby jednotlivá místa vpichu byla od sebe vzdálena nejméně 5 cm.

Pokyny pro podávání 40mg dávky

1. K subkutánnímu podání má být preferenčně použita 1ml polypropylenová injekční stříkačka s jednorázovou jehlou velikosti 21 až velikosti 27 x 0,5 palce (13 mm).
2. Těsně před podáním odeberte 0,4 ml rekonstituovaného roztoku přípravku Nucala. Rekonstituovaným roztokem netřepejte, protože by mohlo dojít k pění nebo precipitaci. Zlikvidujte zbývající roztok.
3. Podejte 0,4 ml injekce (ekvivalentní 40 mg mepolizumabu) subkutánně do horní části paže, do stehna nebo břicha.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/15/1043/001
EU/1/15/1043/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. prosince 2015
Datum posledního prodloužení registrace: 10. srpna 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

11/2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.