

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nucala 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Nucala 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Nucala 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nucala 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita da 1 mL contiene 100 mg di mepolizumab.

Nucala 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita da 1 mL contiene 100 mg di mepolizumab.

Nucala 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita da 0,4 mL contiene 40 mg di mepolizumab.

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto nelle cellule ovariche di criceto cinese mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione da limpida ad opalescente, incolore, da giallo pallido a marrone pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma eosinofilo severo

Nucala è indicato come terapia aggiuntiva per l'asma eosinofilo refrattario severo negli adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 6 anni (vedere paragrafo 5.1).

Rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP)

Nucala è indicato come terapia aggiuntiva a corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti con CRSwNP severa per i quali la terapia con corticosteroidi sistemici e/o la chirurgia non forniscono un controllo adeguato della malattia.

Granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA)

Nucala è indicato come terapia aggiuntiva per pazienti di età pari o superiore a 6 anni con granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA) recidivante/remittente o refrattaria.

Sindrome ipereosinofila (HES)

Nucala è indicato come terapia aggiuntiva per pazienti adulti con sindrome ipereosinofila non adeguatamente controllata senza una causa secondaria non ematologica identificabile (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Nucala deve essere prescritto da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'asma eosinofilo refrattario severo o CRSwNP, EGPA o HES.

Posologia

Asma eosinofilo severo

Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni

La dose raccomandata di mepolizumab è 100 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni

La dose raccomandata di mepolizumab è 40 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

Nucala è destinato al trattamento a lungo termine. La necessità di continuare la terapia deve essere presa in considerazione, almeno con cadenza annuale, sulla base di quanto stabilito dal medico nella valutazione della severità della malattia del paziente ed in base al livello di controllo delle riacutizzazioni.

CRSwNP

Adulti

La dose raccomandata di mepolizumab è di 100 mg somministrata per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

Nucala è indicato per il trattamento a lungo termine. Deve essere presa in considerazione la necessità di ricorrere a trattamenti alternativi nei pazienti che non hanno manifestato alcuna risposta dopo 24 settimane di trattamento per la CRSwNP. Alcuni pazienti con risposta iniziale parziale potrebbero migliorare successivamente continuando il trattamento oltre le 24 settimane.

EGPA

Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni

La dose raccomandata di mepolizumab è 300 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

La posologia di mepolizumab nei bambini e negli adolescenti dai 6 ai 17 anni con EGPA è stata supportata da dati di modellazione e simulazione (vedere paragrafo 5.2).

Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni di peso ≥ 40 kg

La dose raccomandata di mepolizumab è di 200 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

Bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni di peso < 40 kg

La dose raccomandata di mepolizumab è di 100 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

Nucala è destinato al trattamento a lungo termine. La necessità di continuare la terapia deve essere rivista almeno una volta all'anno in base alla valutazione medica della severità della malattia del paziente e al miglioramento del controllo dei sintomi.

Nei pazienti che sviluppano manifestazioni dell'EGPA potenzialmente letali deve anche essere valutata la necessità di continuare la terapia, poiché Nucala non è stato studiato in questa popolazione.

HES

Adulti

La dose raccomandata di mepolizumab è 300 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

Nucala è destinato al trattamento a lungo termine. La necessità di continuare la terapia deve essere rivista almeno una volta all'anno, in base alla valutazione medica della severità della malattia del paziente e al livello del controllo dei sintomi.

Nei pazienti che sviluppano manifestazioni di HES potenzialmente letali deve anche essere valutata la necessità di continuare la terapia, poiché Nucala non è stato studiato in questa popolazione.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale ed epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale o epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Asma eosinofilo severo

Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni

Nucala 100 mg polvere per soluzione iniettabile e 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita sono appropriate per la somministrazione a questa popolazione.

Nucala 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita e 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita non sono indicati per la somministrazione a questa popolazione.

Bambini di età inferiore a 6 anni

La sicurezza e l'efficacia di mepolizumab nei bambini di età inferiore a 6 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

CRSwNP nei bambini di età inferiore a 18 anni

La sicurezza e l'efficacia nei bambini di età inferiore a 18 anni con CRSwNP non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

EGPA nei bambini di età inferiore ai 6 anni

La sicurezza e l'efficacia di mepolizumab non sono state stabilite nei bambini di età inferiore ai 6 anni. Non ci sono dati disponibili.

HES nei bambini di età inferiore a 18 anni

La sicurezza e l'efficacia di mepolizumab nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione posologica.

Modo di somministrazione

Nucala 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita o siringa preriempita

La penna preriempita o la siringa preriempita devono essere utilizzate solo per iniezione sottocutanea.

Nucala può essere auto-somministrato dal paziente o somministrato da un prestatore di cure se lo specialista stabilisce che ciò sia appropriato, e se il paziente o il prestatore di cure sono addestrati in tecniche di iniezione.

Per i bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni, la somministrazione deve essere effettuata da un operatore sanitario o da un prestatore di cure qualificato.

Per l'autosomministrazione i siti di iniezione raccomandati sono l'addome o la coscia. Un prestatore di cure può iniettare Nucala anche nella parte superiore del braccio.

Per dosi che richiedono più di un'iniezione, si raccomanda di somministrare ciascuna di esse ad almeno 5 cm di distanza.

Nelle istruzioni per l'uso nel foglio illustrativo vengono fornite le istruzioni complete per la somministrazione sottocutanea di Nucala tramite penna preriempita o siringa preriempita.

Nucala 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

La siringa preriempita deve essere usata solo per l'iniezione sottocutanea.

Nucala deve essere somministrato da un operatore sanitario o da un prestatore di cure. Può essere somministrato da un prestatore di cure se un operatore sanitario stabilisce che è appropriato, e il prestatore di cure è addestrato nelle tecniche di iniezione.

I siti di iniezione raccomandati sono la parte superiore del braccio, l'addome o la coscia.

Istruzioni complete per la somministrazione sottocutanea di Nucala in una siringa preriempita sono fornite nelle istruzioni per l'uso del foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Allo scopo di migliorare la tracciabilità dei medicinali di origine biologica, il nome del prodotto somministrato e il numero del lotto di produzione devono essere chiaramente registrati.

Riacutizzazioni dell'asma

Mepolizumab non deve essere usato per il trattamento delle riacutizzazioni dell'asma.

Durante il trattamento, possono verificarsi sintomi indesiderati correlati all'asma o riacutizzazioni. I pazienti devono essere istruiti a rivolgersi al medico se l'asma rimane incontrollata o peggiora dopo l'inizio del trattamento.

Corticosteroidi

Non è raccomandata l'interruzione improvvisa dei corticosteroidi dopo l'inizio della terapia con mepolizumab. La riduzione delle dosi di corticosteroidi, se necessaria, deve essere graduale ed eseguita sotto la supervisione di un medico.

Ipersensibilità e reazioni correlate alla somministrazione

A seguito della somministrazione di mepolizumab si sono verificate reazioni sistemiche acute e ritardate, incluse reazioni di ipersensibilità (ad es. anafilassi, orticaria, angioedema, eruzione cutanea, broncospasmo, ipotensione). Tali reazioni, generalmente, si verificano entro poche ore dalla somministrazione, ma in alcuni casi hanno avuto un inizio ritardato (ad esempio, generalmente entro alcuni giorni). Queste reazioni si possono verificare per la prima volta dopo un lungo periodo di trattamento (vedere paragrafo 4.8). In caso di una reazione di ipersensibilità, deve essere avviato un trattamento appropriato come clinicamente indicato.

Infezioni da parassiti

Gli eosinofili possono essere coinvolti nella risposta immunologica ad alcune infezioni da elminti. I pazienti con pre-esistenti infezioni da elminti devono essere trattati prima di iniziare la terapia. Se i pazienti contraggono l'infezione durante il trattamento con mepolizumab e non rispondono al trattamento antielmintico, deve essere presa in considerazione l'interruzione temporanea della terapia. EGPA con compromissione d'organo o potenzialmente letali

Nucala non è stato studiato in pazienti con manifestazioni di EGPA da compromissione d'organo o potenzialmente letali (vedere paragrafo 4.2).

HES potenzialmente letali

Nucala non è stato studiato nei pazienti con manifestazioni potenzialmente letali di HES (vedere paragrafo 4.2).

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) in una dose da 100 mg, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Gli enzimi del citocromo P450, le pompe di efflusso ed i meccanismi di legame alle proteine non sono coinvolti nella clearance di mepolizumab. L'aumento dei livelli di citochine pro-infiammatorie (ad esempio IL-6), attraverso l'interazione con i loro recettori specifici sugli epatociti, hanno dimostrato di sopprimere la formazione di enzimi CYP450 e trasportatori di farmaci, tuttavia, l'innalzamento dei marcatori sistemici pro-infiammazione nell'asma eosinofilo refrattario severo è minimo e non c'è evidenza dell'espressione del recettore alfa IL-5 sugli epatociti. Il potenziale di interazioni con mepolizumab è quindi considerato basso.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Esiste una quantità limitata di dati (meno di 300 esiti della gravidanza) dell'uso di mepolizumab in donne in gravidanza.

Mepolizumab attraversa la barriera placentare nelle scimmie. Studi sugli animali non indicano tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale danno a carico del feto umano non è noto.

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Nucala durante la gravidanza. La somministrazione di Nucala alle donne in gravidanza deve essere presa in considerazione solo qualora il beneficio atteso per la madre sia maggiore di qualsiasi possibile rischio per il feto.

Allattamento

Non vi sono dati riguardanti l'escrezione di mepolizumab nel latte materno. Tuttavia, mepolizumab è stato escreto nel latte di scimmie *Cynomolgus* con concentrazioni inferiori allo 0,5% di quelle rilevate nel plasma.

È necessario stabilire se interrompere l'allattamento o la terapia con Nucala tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento con latte materno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non ci sono dati sulla fertilità nell'uomo. Gli studi sugli animali non hanno mostrato effetti negativi del trattamento anti-IL5 sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nucala non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Asma eosinofilico severo

Negli studi controllati con placebo condotti nei pazienti adulti e adolescenti con asma eosinofilico refrattario severo, le reazioni avverse più comunemente riportate durante il trattamento sono state: cefalea (20%), reazioni al sito di iniezione (8%) e mal di schiena (6%).

CRSwNP

In uno studio controllato con placebo nei pazienti con CRSwNP, le reazioni avverse più comunemente riportate durante il trattamento sono state cefalea (18%) e mal di schiena (7%).

EGPA

In uno studio controllato con placebo in pazienti con EGPA, le reazioni avverse più comunemente riportate durante il trattamento sono state cefalea (32%), reazioni al sito di iniezione (15%) e mal di schiena (13%). Reazioni allergiche, sistemiche/ipersensibilità sono state riportate dal 4% dei pazienti con EGPA.

HES

In uno studio controllato con placebo in pazienti con HES, le reazioni avverse più comunemente riportate durante il trattamento sono state cefalea (13%), infezione del tratto urinario (9%), reazioni al sito di iniezione e piressia (7% ciascuna).

Tabella delle reazioni avverse

La tabella seguente presenta gli effetti indesiderati da studi controllati con placebo nell'asma eosinofilico severo da pazienti che ricevono mepolizumab 100 mg per via sottocutanea (SC) (n= 263), da uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo della durata di 52 settimane in pazienti con CRSwNP che hanno ricevuto mepolizumab 100 mg SC (n=206), in pazienti con EGPA che ricevono mepolizumab 300 mg SC (n=68), in uno studio in doppio cieco controllato con placebo di 32 settimane in pazienti con HES che ricevevano mepolizumab 300 mg SC (n= 54), e da segnalazioni spontanee successive alla commercializzazione.

Dati di sicurezza sono inoltre disponibili da studi di estensione in aperto in pazienti con asma eosinofilico refrattario severo (n= 998) trattati per una mediana di 2,8 anni (intervallo da 4 settimane a 4,5 anni).

Il profilo di sicurezza di mepolizumab nei pazienti con HES (n=102) arruolati in uno studio di estensione in aperto di 20 settimane era simile al profilo di sicurezza dei pazienti nello studio controllato con placebo.

La frequenza delle reazioni avverse è definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), molto raro ($<1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di severità.

Classificazione per sistemi ed organi	Reazioni avverse	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezioni del tratto respiratorio inferiore Infezioni del tratto urinario Faringite	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità (sistemiche di natura allergica)* Anafilassi**	Comune Rara
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Congestione nasale	Comune
Patologie gastrointestinali	Dolore alla parte superiore dell'addome	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eczema	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mal di schiena	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni correlate alla somministrazione (sistemiche di natura non allergica)*** Reazioni locali al sito di iniezione Piressia	Comune

*Reazioni sistemiche tra cui ipersensibilità sono state riportate con un'incidenza complessiva paragonabile a quella del placebo negli studi condotti in asma eosinofilo severo. Per esempi delle manifestazioni riportate associate all'uso del medicinale, nonché per una descrizione del tempo necessario all'esordio, vedere paragrafo 4.4.

**Da segnalazioni spontanee successive alla commercializzazione.

***Le manifestazioni più comuni associate a reazioni sistemiche di natura non allergica correlate alla somministrazione da pazienti inclusi negli studi condotti su asma eosinofilo severo sono state eruzione cutanea, vampate e mialgia; queste manifestazioni sono state segnalate raramente e in < 1% dei pazienti trattati con mepolizumab 100 mg per via sottocutanea.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni sistemiche, incluse reazioni di ipersensibilità, nella CRSwNP

Nello studio di 52 settimane controllato con placebo, sono state riportate reazioni allergiche sistemiche (ipersensibilità di tipo I) in 2 pazienti (<1%) nel gruppo trattato con mepolizumab 100 mg e in nessun paziente nel gruppo placebo. Altre reazioni sistemiche non sono state riportate da alcun paziente nel gruppo che ha ricevuto mepolizumab 100 mg e in 1 paziente (<1%) nel gruppo placebo.

Reazioni sistemiche, incluse reazioni di ipersensibilità, in EGPA

Nello studio di 52 settimane controllato con placebo, la percentuale di pazienti che hanno avuto reazioni sistemiche (allergiche e non) è stata del 6% nel gruppo che ha ricevuto 300 mg di mepolizumab e dell'1% nel gruppo placebo. Reazioni sistemiche allergiche/di ipersensibilità sono state riportate dal 4% dei pazienti nel gruppo che ha ricevuto 300 mg di mepolizumab e dall'1% dei pazienti nel gruppo placebo. Reazioni

sistemiche non allergiche (angioedema) sono state riportate da 1 (1%) paziente nel gruppo che ha ricevuto mepolizumab 300 mg e da nessun paziente nel gruppo placebo.

Reazioni sistemiche, incluse reazioni di ipersensibilità, in HES

Nello studio di 32 settimane controllato con placebo, 1 paziente (2%) ha riportato una reazione sistemica (altra) nel gruppo che ha ricevuto mepolizumab 300 mg (reazione cutanea multifocale) e nessun paziente nel gruppo placebo.

Reazioni locali al sito di iniezione

Asma eosinofilico severo

Negli studi controllati con placebo l'incidenza di reazioni locali al sito di iniezione con mepolizumab 100 mg per via sottocutanea e placebo era pari all'8% ed al 3%, rispettivamente.

Questi eventi sono stati tutti non gravi, di intensità da lieve a moderata e la maggior parte risolta nel giro di pochi giorni. Le reazioni locali al sito di iniezione si sono verificate soprattutto all'inizio del trattamento ed entro le prime 3 iniezioni e riportate con minor frequenza per le iniezioni successive.

Le manifestazioni più comunemente riferite con tali eventi includevano dolore, eritema, gonfiore, prurito e sensazione di bruciore.

CRSwNP

Nello studio controllato con placebo, le reazioni locali al sito di iniezione (ad es. eritema, prurito) si sono verificate nel 2% dei pazienti trattati con mepolizumab 100 mg rispetto al <1% nei pazienti trattati con placebo.

EGPA

In uno studio controllato con placebo, le reazioni locali al sito di iniezione (ad es. dolore, eritema, gonfiore) si sono verificate con un tasso del 15% nei pazienti che ricevevano mepolizumab 300 mg rispetto al 13% nei pazienti che ricevevano placebo.

HES

Nello studio controllato con placebo, le reazioni locali al sito di iniezione (ad es. bruciore, prurito) si sono verificate con un tasso del 7% nei pazienti trattati con mepolizumab 300 mg rispetto al 4% nei pazienti trattati con placebo.

Popolazione pediatrica

Asma eosinofilico severo

Trentasette adolescenti (età 12-17 anni) sono stati arruolati in quattro studi controllati con placebo (25 trattati con mepolizumab per via endovenosa o sottocutanea) della durata da 24 a 52 settimane. Trentasei pazienti pediatrici (età 6-11 anni) hanno ricevuto mepolizumab per via sottocutanea per 12 settimane in uno studio in aperto della durata di 12 settimane. Dopo un'interruzione del trattamento per 8 settimane, 30 di questi pazienti hanno ricevuto mepolizumab per ulteriori 52 settimane. Il profilo di sicurezza è stato simile a quello osservato negli adulti. Non sono state identificate ulteriori reazioni avverse.

HES

Quattro adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni sono stati arruolati nello studio controllato con placebo 200622, un adolescente ha ricevuto 300 mg di mepolizumab e 3 adolescenti hanno ricevuto placebo per 32

settimane. Tutti e 4 gli adolescenti hanno continuato nello studio 205203 di estensione in aperto di 20 settimane (vedere paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Dosi singole fino a 1.500 mg sono state somministrate per via endovenosa in un trial clinico a pazienti con malattia eosinofila senza evidenza di tossicità dose-correlata.

Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio da mepolizumab. In caso di sovradosaggio, deve essere fornito un trattamento di supporto al paziente e deve essere instaurato un adeguato monitoraggio, se necessario.

Una gestione ulteriore deve essere secondo indicazioni cliniche o in base alle raccomandazioni del Centro Antiveneni, ove disponibile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le malattie respiratorie ostruttive, altri farmaci per le malattie respiratorie ostruttive, codice ATC: R03DX09.

Meccanismo d'azione

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato (IgG1, kappa), il cui target è l'interleuchina-5 (IL-5) umana per la quale ha elevata affinità e specificità. IL-5 è la citochina principale responsabile per la crescita e la differenziazione, il reclutamento, l'attivazione e la sopravvivenza degli eosinofili. Mepolizumab inibisce la bioattività della IL-5 con potenza nanomolecolare bloccando il legame di IL-5 alla catena alfa del complesso recettoriale IL-5 espresso sulla superficie delle cellule degli eosinofili, di conseguenza, inibisce il segnale dell'IL-5 e riduce la produzione e la sopravvivenza degli eosinofili.

Effetti farmacodinamici

Asma eosinofilo severo

In pazienti con asma eosinofilo refrattario severo (adulti/adolescenti) a seguito della somministrazione di una dose di 100 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane per 32 settimane, la conta geometrica media degli eosinofili nel sangue si è ridotta da un valore basale di 290 cellule/ μ L a un valore di 40 cellule/ μ L alla settimana 32 (n=182), una riduzione dell'84% rispetto a placebo.

Questa entità della riduzione degli eosinofili nel sangue è stata mantenuta in pazienti con asma eosinofilo refrattario severo (n = 998) trattati per una mediana di 2,8 anni (intervallo da 4 settimane a 4,5 anni) in studi di estensione in aperto.

Nei bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni con asma eosinofilo refrattario severo cui mepolizumab è stato somministrato per via sottocutanea ogni 4 settimane per 52 settimane, gli eosinofili ematici si sono ridotti da una conta di media geometrica al basale alla settimana 52 di 306 (n=16) a 48 (n=15) dopo somministrazione di 40 mg (per un peso < 40 kg) e da 331 a 44 cellule / μ L (n = 10) dopo 100 mg (per un peso \geq 40 kg), una riduzione rispetto al basale del 85% e l'87%, rispettivamente.

Negli adulti, negli adolescenti e nei bambini, questa entità della riduzione è stata osservata entro 4 settimane dal trattamento.

CRSwNP

Nei pazienti con CRSwNP, a seguito della somministrazione di una dose di 100 mg di mepolizumab per via sottocutanea ogni 4 settimane per 52 settimane, gli eosinofili ematici sono stati ridotti da una conta media geometrica al basale di 390 cellule/ μ L (n=206) a 60 cellule/ μ L (n=126) alla settimana 52, che corrisponde a una riduzione della media geometrica dell'83% rispetto al placebo. Questa entità di riduzione è stata osservata entro 4 settimane dall'inizio del trattamento ed è stata mantenuta per tutto il periodo di trattamento di 52 settimane.

EGPA

Nei pazienti con EGPA, dopo una dose di 300 mg somministrata per via sottocutanea ogni 4 settimane per 52 settimane, gli eosinofili ematici sono stati ridotti da una conta media geometrica al basale di 177 cellule/ μ L (n=68) a 38 cellule/ μ L (n=64) alla settimana 52. C'è stata una riduzione media geometrica dell'83% rispetto al placebo e questa entità di riduzione è stata osservata entro 4 settimane dall'inizio del trattamento.

HES

In pazienti con HES (adulti/adolescenti), dopo 300 mg di mepolizumab somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane per 32 settimane, è stata osservata una riduzione degli eosinofili nel sangue entro 2 settimane dal trattamento. Alla settimana 32, gli eosinofili del sangue sono stati ridotti da una conta media geometrica al basale di 1460 cellule/ μ L (n = 54) a 70 cellule/ μ L (n = 48) ed è stata osservata una riduzione media geometrica del 92% rispetto al placebo. Questa entità di riduzione è stata mantenuta per altre 20 settimane nei pazienti che hanno continuato il trattamento con mepolizumab nello studio di estensione in aperto.

Immunogenicità

Asma eosinofilo severo, CRSwNP, EGPA e HES

In linea con la potenziale immunogenicità di proteine e peptidi per uso terapeutico, dopo il trattamento i pazienti possono sviluppare anticorpi anti-mepolizumab. Negli studi controllati con placebo, 15/260 (6%) degli adulti e adolescenti con asma eosinofilo refrattario severo trattati con una dose da 100 mg e 6/196 (3%) degli adulti con CRSwNP trattati con una dose di 100 mg, 1/68 (<2%) degli adulti con EGPA trattati con una dose da 300 mg di mepolizumab e 1/53 (2%) di adulti e adolescenti con HES trattati con una dose da 300 mg di mepolizumab per via sottocutanea avevano anticorpi anti-mepolizumab rilevabili dopo aver ricevuto almeno una dose di mepolizumab.

Il profilo di immunogenicità di mepolizumab in pazienti con asma eosinofilo refrattario severo (n=998) trattati per una mediana di 2,8 anni (intervallo da 4 settimane a 4,5 anni) o in pazienti con HES (n=102) trattati per 20 settimane in studi di estensione in aperto è stato simile a quello osservato negli studi controllati con placebo.

In bambini di età compresa tra 6 e 11 anni con asma eosinofilo refrattario severo a seguito di somministrazione di 40 mg (per un peso < 40kg) o di 100 mg per via sottocutanea (per un peso \geq 40 kg), 2/35 (6%) hanno mostrato anticorpi anti-mepolizumab rilevabili dopo aver ricevuto almeno una dose di mepolizumab durante la breve fase iniziale dello studio. Nessun bambino ha avuto anticorpi anti-mepolizumab rilevabili durante la fase a lungo termine dello studio. Gli anticorpi neutralizzanti sono stati individuati in un paziente adulto con asma eosinofilo refrattario severo e in nessun paziente con CRSwNP, EGPA o HES. Gli anticorpi anti-mepolizumab non hanno impattato in modo apprezzabile la farmacocinetica e la farmacodinamica di mepolizumab nella maggior parte dei pazienti e non vi era alcuna evidenza di una correlazione tra titoli anticorpali e la variazione nel livello di eosinofili nel sangue.

Efficacia clinica

Asma eosinofilico severo

L'efficacia di mepolizumab nel trattamento di un gruppo mirato di pazienti con asma eosinofilico refrattario severo è stata valutata in 3 studi clinici randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli della durata da 24 a 52 settimane, in pazienti di età pari o superiore a 12 anni. Questi pazienti includevano quelli rimasti non controllati (con almeno due riacutizzazioni severe nei 12 mesi precedenti) con il loro attuale standard di cura, ivi incluse elevate dosi di corticosteroidi inalatori (ICS) più un trattamento (o trattamenti) di mantenimento supplementare(i), oppure pazienti dipendenti da corticosteroidi sistemici. Ulteriori trattamenti di mantenimento includevano beta₂-agonisti adrenergici a lunga durata d'azione (LABA), modificatori deileucotrieni, antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione (LAMA), teofillina, e corticosteroidi orali (OCS).

I due studi sulle riacutizzazioni MEA112997 e MEA115588 hanno arruolato un totale di 1192 pazienti, 60% donne, con età media di 49 anni (range 12-82). La percentuale di pazienti in mantenimento con OCS è stata del 31% e 24%, rispettivamente. I pazienti dovevano avere una storia di due o più riacutizzazioni severe che avevano richiesto un trattamento con corticosteroidi per via orale o sistemica negli ultimi 12 mesi e una funzione polmonare al basale ridotta (pre-broncodilatatore FEV₁ < 80% negli adulti e < 90% negli adolescenti). Il numero medio di riacutizzazioni nell'anno precedente era 3,6 e la media del FEV₁ predetto pre-broncodilatatore era del 60%. Nel corso degli studi i pazienti hanno continuato a ricevere il proprio medicinale per l'asma.

Per lo studio MEA115575 sul risparmio di corticosteroidi orali sono stati arruolati 135 pazienti totali (55% erano donne con età media di 50 anni) che erano in trattamento quotidiano con OCS (5-35 mg al giorno), ed elevate dosi di ICS in aggiunta ad un ulteriore medicinale di mantenimento.

Studio dose ranging di efficacia MEA112997 (DREAM)

Nello studio MEA112997, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, multicentrico della durata di 52 settimane in 616 pazienti con asma eosinofilico refrattario severo, mepolizumab ha ridotto in maniera significativa le riacutizzazioni di asma clinicamente significative (definite come peggioramento dell'asma che richiede l'uso di corticosteroidi orali/sistemici e/o ospedalizzazione e/o visite al pronto soccorso) quando somministrato a dosi di 75 mg, 250 mg o 750 mg per via endovenosa rispetto al placebo (vedere Tabella 1).

Tabella 1: Frequenza delle riacutizzazioni clinicamente significative alla settimana 52 nella popolazione intent to treat

	Mepolizumab per via endovenosa			Placebo n= 155
	75mg n=153	250mg n=152	750mg n=156	
Tasso/anno riacutizzazioni	1,24	1,46	1,15	2,40
Percentuale di riduzione	48%	39%	52%	
Rapporto (95% CI)	0,52 (0,39;0,69)	0,61(0,46;0,81)	0,48 (0,36;0,64)	
Valore di p	<0,001	<0,001	<0,001	-

Studio MEA115588 sulla riduzione delle riacutizzazioni (MENSA)

MEA115588 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, multicentrico che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di mepolizumab come terapia aggiuntiva in 576 pazienti con asma eosinofilico refrattario severo definita come livello di eosinofili nel sangue periferico maggiore o uguale a 150 cellule/ μ L all'inizio del trattamento oppure maggiore o uguale a 300 cellule/ μ L nei precedenti 12 mesi.

I pazienti hanno ricevuto mepolizumab 100 mg somministrato per via sottocutanea, mepolizumab 75 mg somministrato per via endovenosa, o placebo una volta ogni 4 settimane per 32 settimane. L'endpoint primario era la frequenza di riacutizzazioni d'asma clinicamente significative e la loro riduzione statisticamente significativa ($p < 0,001$) in entrambi i bracci di trattamento con mepolizumab rispetto al placebo. La tabella 2 riporta i risultati degli endpoint primari e secondari per i pazienti trattati con mepolizumab per via sottocutanea oppure con placebo.

Tabella 2: Risultati degli endpoint primari e secondari alla settimana 32 nella popolazione intent to treat (MEA115588)

	Mepolizumab 100 mg (via sottocutanea) N= 194	Placebo N= 191
Endpoint primari		
Frequenza di riacutizzazioni clinicamente significative		
Tasso annuo di riacutizzazione	0,83	1,74
Percentuale di riduzione	53%	-
Rapporto (95% CI)	0,47 (0,35;0,64)	
Valore di p	<0,001	
Endpoint secondari		
Frequenza delle riacutizzazioni che hanno richiesto ospedalizzazioni/visite di pronto soccorso		
Tasso annuo di riacutizzazione	0,08	0,20
Percentuale di riduzione	61%	-
Rapporto (95% CI)	0,39 (0,18;0,83)	
Valore di p	0,015	
Frequenza delle riacutizzazioni che hanno richiesto ospedalizzazioni		
Tasso annuo di riacutizzazione	0,03	0,10
Percentuale di riduzione	69%	-
Rapporto (95% CI)	0,31 (0,11;0,91)	
Valore di p	0,034	
FEV₁ (mL) pre-broncodilatatore alla settimana 32		
Basale (SD)	1730 (659)	1860 (631)
Variazione media dal basale (SE)	183 (31)	86 (31)
Differenza (mepolizumab vs. placebo)	98	
95% CI	(11;184)	
Valore di p	0,028	
St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) alla settimana 32		
Basale (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Variazione media dal basale (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Differenza (mepolizumab vs. placebo)	-7,0	
95% CI	(-10,2; -3,8)	
Valore di p	<0,001	

Riduzione del tasso di riacutizzazione in base alla conta degli eosinofili nel sangue al basale

La tabella 3 mostra i risultati di una analisi combinata dei due studi di riacutizzazione (MEA112997 e MEA115588) in base alla conta degli eosinofili nel sangue al basale. Il tasso di riacutizzazione nel braccio placebo aumenta con l'incremento della conta degli eosinofili nel sangue al basale. Il tasso di riduzione con mepolizumab era maggiore nei pazienti con livelli ematici di eosinofili più alti.

Tabella 3: Analisi combinata del tasso di riacutizzazioni clinicamente significative in base alla conta degli eosinofili nel sangue al basale in pazienti con asma eosinofilico refrattario severo

	Mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC N=538	Placebo N=346
MEA112997+MEA115588		
<150 cellule/μL		
n	123	66
Tasso annuo di riacutizzazione	1,16	1,73
Mepolizumab vs. placebo		
Rapporto (95% CI)	0,67 (0,46;0,98)	---
da 150 a <300 cellule/μL		
n	139	86
Tasso annuo di riacutizzazione	1,01	1,41
Mepolizumab vs. placebo		
Rapporto (95% CI)	0,72 (0,47;1,10)	---
da 300 a <500 cellule/μL		
n	109	76
Tasso annuo di riacutizzazione	1,02	1,64
Mepolizumab vs. placebo		
Rapporto (95% CI)	0,62 (0,41;0,93)	---
\geq500 cellule/μL		
n	162	116
Tasso annuo di riacutizzazione	0,67	2,49
Mepolizumab vs. placebo		
Rapporto (95% CI)	0,27 (0,19;0,37)	---

Studio MEA 115575 sulla riduzione dei corticosteroidi orali (SIRIUS)

Lo studio MEA115575 ha valutato l'effetto di mepolizumab 100 mg somministrato per via sottocutanea sulla riduzione della necessità di mantenere i corticosteroidi orali (OCS) mantenendo il controllo dell'asma nei soggetti con asma eosinofilico refrattario severo. I pazienti avevano una conta degli eosinofili nel sangue \geq 150/ μ L al basale o una conta di \geq 300/ μ L nei 12 mesi precedenti allo screening.

Durante il periodo di trattamento ai pazienti sono stati somministrati mepolizumab o placebo una volta ogni 4 settimane. Durante lo studio i pazienti hanno continuato a ricevere il consueto medicinale per l'asma con l'eccezione della loro dose di OCS che è stata ridotta ogni 4 settimane durante la fase di riduzione degli OCS (settimane 4-20), purchè il controllo dell'asma fosse mantenuto.

In totale sono stati arruolati 135 pazienti: l'età media era di 50 anni, il 55% era di sesso femminile, il 48% era in trattamento con steroidi per via orale da almeno 5 anni. La dose equivalente media di prednisone al basale era pari a circa 13 mg al giorno.

L'endpoint primario era la riduzione percentuale della dose giornaliera di OCS (settimane 20-24), pur mantenendo il controllo dell'asma secondo categorie definite di riduzione della dose (vedere Tabella 4). Le categorie predefinite includevano la percentuale di riduzione in un intervallo dal 90 al 100% di riduzione,

fino a nessuna riduzione della dose di prednisone dalla fine della fase di ottimizzazione. Il confronto tra mepolizumab e placebo è stato statisticamente significativo ($p=0,008$).

Tabella 4: Risultati degli endpoint primari e secondari nello studio MEA115575

	Popolazione ITT	
	Mepolizumab 100 mg (via sottocutanea) N= 69	Placebo N= 66
Endpoint primari		
Percentuale di riduzione degli OCS rispetto al basale (settimane 20-24)		
90% - 100%	16 (23%)	7(11%)
75% - <90%	12 (17%)	5 (8%)
50% - <75%	9 (13%)	10 (15%)
>0% - <50%	7 (10%)	7(11%)
Nessuna diminuzione degli OCS/mancanza di controllo dell'asma/sospensione del trattamento	25 (36%)	37 (56%)
Odds ratio (95% CI)	2,39 (1,25;4,56)	
Valore di p	0,008	
Endpoint secondari (settimane 20-24)		
Riduzione della dose giornaliera di OCS a 0 mg/die	10 (14%)	5 (8%)
Odds ratio (95% CI)	1,67 (0,49;5,75)	
Valore di p	0,414	
Riduzione della dose giornaliera di OCS a ≤ 5 mg/die	37 (54%)	21 (32%)
Odds ratio (95% CI)	2,45 (1,12;5,37)	
Valore di p	0,025	
Riduzione mediana della dose giornaliera di OCS rispetto al basale (95% CI)	50,0 (20,0;75,0)	0,0 (-20,0;33,3)
Differenza mediana (95% CI)	-30,0 (-66,7;0,0)	
Valore di p	0,007	

Studi di estensione in aperto in asma eosinofilo refrattario severo MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) e 201312 (COSMEX)

Il profilo di efficacia a lungo termine di mepolizumab nei pazienti con asma eosinofilo refrattario severo ($n=998$) trattati per una mediana di 2,8 anni (intervallo da 4 settimane a 4,5 anni) in studi di estensione in aperto MEA115666, MEA115661 e 201312 è stato generalmente coerente con i 3 studi controllati con placebo.

Rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP)

Lo studio 205687 (SYNAPSE) è stato uno studio di 52 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha valutato 407 pazienti di età pari o superiore a 18 anni con CRSwNP. I pazienti arruolati nello studio dovevano avere un punteggio VAS (Visual Analogue Scale) dei sintomi di ostruzione nasale di >5 su un punteggio massimo di 10, un punteggio complessivo dei sintomi VAS >7 su un punteggio massimo di 10 e un punteggio endoscopico bilaterale dei polipi nasali (NP) ≥ 5 su un punteggio massimo di 8 (con un punteggio minimo di 2 in ciascuna cavità nasale). I pazienti dovevano anche aver avuto una storia di almeno un precedente intervento chirurgico per polipi nasali nei precedenti 10 anni.

Le caratteristiche basali chiave includevano il punteggio totale NP endoscopico medio (SD) 5,5 (1,29), il punteggio VAS di ostruzione nasale medio (SD) 9,0 (0,83), il punteggio VAS complessivo dei sintomi medio (SD) 9,1 (0,74), il punteggio VAS di perdita dell'olfatto medio (SD) 9,7 (0,72) e il punteggio Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) medio (SD) 64,1 (18,32). La media geometrica degli eosinofili era di 390 cellule/mcL (95% CI: 360, 420). Inoltre, il 27% dei pazienti aveva una malattia respiratoria esacerbata dall'aspirina (AERD) e il 48% dei pazienti aveva assunto almeno 1 ciclo di OCS per CRSwNP negli ultimi 12 mesi.

I pazienti hanno ricevuto una dose di 100 mg di mepolizumab o placebo, somministrata per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane in aggiunta alla terapia di base con corticosteroidi intranasali.

Gli endpoint co-primari erano la variazione rispetto al basale del punteggio NP endoscopico totale alla settimana 52 e la variazione rispetto al basale del punteggio VAS medio di ostruzione nasale durante le settimane 49-52. L'endpoint secondario chiave era il tempo al primo intervento chirurgico NP fino alla settimana 52 (la chirurgia era definita come qualsiasi procedura che coinvolgeva strumenti che comportavano incisione e rimozione di tessuto [ad esempio polipectomia] nella cavità nasale). I pazienti che hanno ricevuto mepolizumab hanno avuto miglioramenti significativamente maggiori (diminuzioni) nel punteggio NP endoscopico totale alla settimana 52 e nel punteggio VAS dell'ostruzione nasale durante le settimane 49-52 rispetto al placebo, e tutti gli endpoint secondari erano statisticamente significativi a favore di mepolizumab (vedere Tabella 5 e Figura 1).

Tabella 5: Riepilogo dei risultati per gli endpoint primari e secondari (popolazione intention to treat)

	Placebo (N=201)	Mepolizumab 100 mg SC (N=206)
Endpoint co-primari		
Punteggio totale endoscopico alla settimana 52^a		
Punteggio mediano al basale (min, max)	6,0 (0, 8)	5,0 (2, 8)
Variazione mediana rispetto al basale	0,0	-1,0
Valore di p ^b		<0,001
Differenza nelle mediane (95% IC) ^c		-0,73 (-1,11, - 0,34)
≥1-punto di miglioramento, n (%)	57 (28)	104 (50)
≥2-punti di miglioramento, n (%)	26 (13)	74 (36)
Punteggio VAS di ostruzione nasale (settimane da 49 a 52)^a		
Punteggio medio al basale (min, max)	9,14 (5,31, 10,00)	9,01 (6,54, 10,00)
Variazione mediana rispetto al basale	-0,82	-4,41
Valore di p ^b		<0,001
Differenza nelle mediane (95% IC) ^c		-3,14 (-4,09, -2,18)
>1-punto di miglioramento, n (%)	100 (50)	146 (71)
≥3-punti di miglioramento, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)
Endpoint secondari chiave		
Tempo al primo intervento chirurgico per polipi nasali		
Soggetti sottoposti a chirurgia	46 (23)	18 (9)
Hazard ratio (Mepolizumab/Placebo) (95% IC) ^e		0.43 (0.25, 0.76)
Valore di p ^c		0.003
Altri endpoint secondari		
Punteggio VAS complessivo (Settimane 49-52)^a		
Punteggio medio al basale (min, max)	9,20 (7,21, 10,00)	9,12 (7,17, 10,00)
Variazione mediana rispetto al basale	-0,90	-4,48
Valore di p ^b		<0,001
Differenza nelle mediane (95% IC) ^c		-3,18 (-4,10, -2,26)
≥2.5-punti di miglioramento (%) ^f	40	64

Punteggio totale SNOT-22 alla settimana 52^{a, g}		
n	198	205
Punteggio medio al basale (min, max)	64,0 (19, 110)	64,0 (17, 105)
Variazione mediana rispetto al basale	-14,0	-30,0
Valore di p ^b		<0,001
Differenza nelle mediane (95% IC) ^c		-16,49 (-23,57, -9,42)
≥28-punti di miglioramento (%) ^f	32	54
Pazienti che richiedono corticosteroidi sistemici per polipi nasali fino alla Settimana 52		
Numero di pazienti con ≥1 ciclo	74 (37)	52 (25)
Odds Ratio rispetto a Placebo (95% CI) ^h		0,58 (0,36, 0,92)
p-value ^h		0,020
Punteggio VAS composito - sintomi nasali (settimane 49-52)^{a, i}		
Punteggio medio al basale (min, max)	9,18 (6,03, 10,00)	9,11 (4,91, 10,00)
Variazione mediana rispetto al basale	-0,89	-3,96
Valore di p ^b		<0,001
Differenza nelle mediane (95% IC) ^c		-2,68 (-3,44, -1,91)
≥2-punti di miglioramento (%) ^f	40	66
Punteggio VAS perdita dell'olfatto (settimane 49-52)^a		
Punteggio medio al basale (min, max)	9,97 (6,69, 10,00)	9,97 (0,94, 10,00)
Variazione mediana rispetto al basale	0,00	-0,53
Valore di p ^b		<0,001
Differenza nelle mediane (95% IC) ^c		-0,37 (-0,65, -0,08)
>=3-punti di miglioramento (%) ^f	19	36

^a Ai pazienti con chirurgia nasale/sinuplastica prima della visita è stato assegnato il punteggio peggiore osservato prima della chirurgia nasale/sinuplastica. A coloro che si sono ritirati dallo studio senza chirurgia nasale/sinuplastica è stato assegnato il loro peggior punteggio osservato prima del ritiro dallo studio.

^b Basato sul test di Wilcoxon rank-sum.

^c Regressione quantile con covariate del gruppo di trattamento, regione geografica, punteggio basale e conta degli eosinofili ematici in base logaritmica (log(e)) al basale.

^d Un miglioramento di tre punti del punteggio VAS dell'ostruzione nasale è stato identificato come un cambiamento significativo di questo parametro riferito al paziente.

^e Stimato da un modello di rischi proporzionali di Cox con covariate del gruppo di trattamento, regione geografica, punteggio endoscopico totale al basale (lettura centralizzata), punteggio VAS per l'ostruzione nasale al basale, conta degli eosinofili ematici al basale su base logaritmica (log(e)) e numero di interventi chirurgici precedenti (1, 2, >2 come ordinale).

^f La soglia di miglioramento è stata identificata come un cambiamento significativo di questo parametro riferito al paziente.

^g Miglioramento osservato in tutti e 6 i domini dei sintomi e dell'impatto associati al CRSwNP.

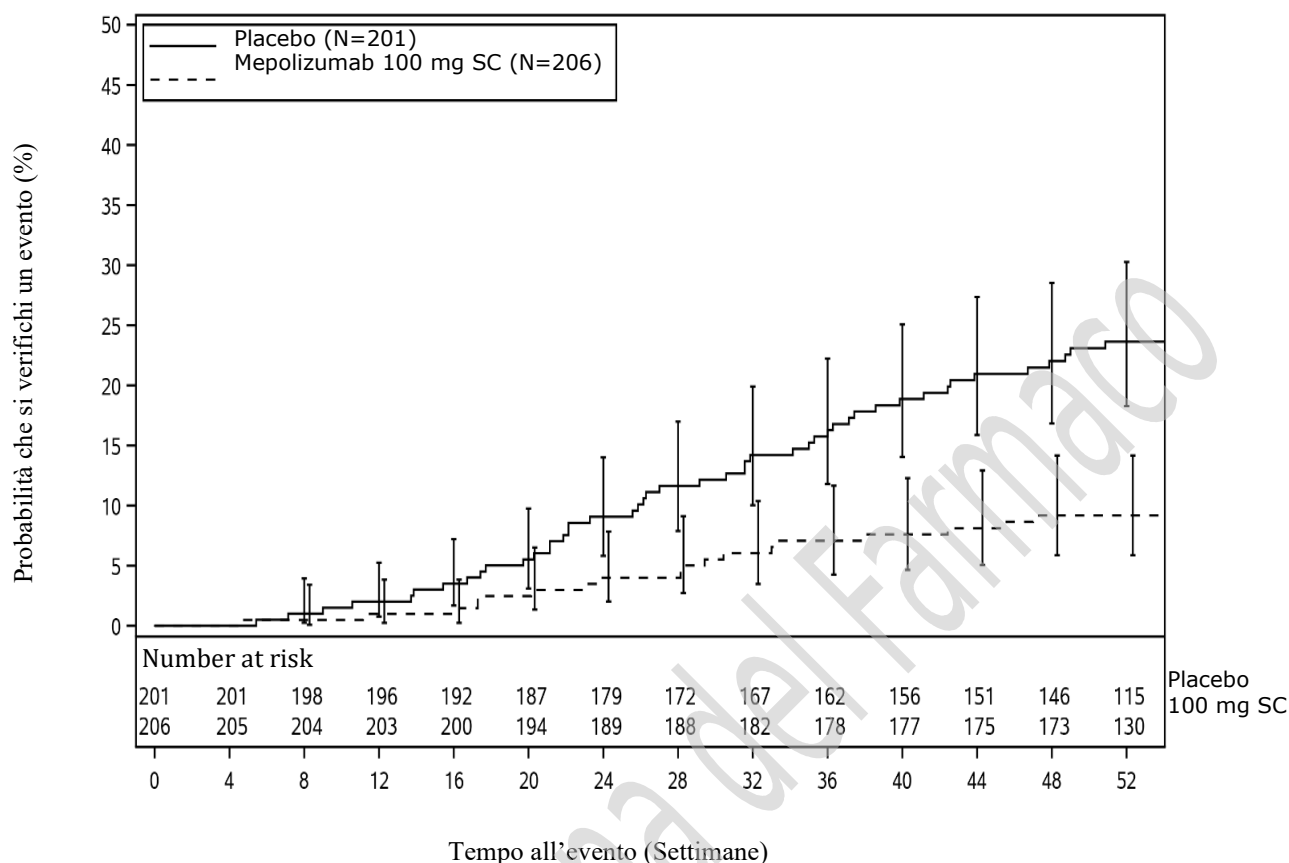
^h Analizzato utilizzando il modello di regressione logistica con covariate del gruppo di trattamento, regione geografica, numero di cicli OCS per NP negli ultimi 12 mesi (0, 1, >1 come ordinale), punteggio totale dei polipi nasali endoscopici al basale (lettura centrale), punteggio VAS di ostruzione nasale al basale e conteggio degli eosinofili ematici su base logaritmica (log(e)).

ⁱ Punteggio VAS composito di ostruzione nasale, secrezione nasale, muco in gola e perdita dell'olfatto.

Tempo al primo intervento chirurgico per poliposi nasale (NP)

Durante il periodo di trattamento di 52 settimane, i pazienti nel gruppo mepolizumab avevano una probabilità inferiore di sottoporsi a chirurgia NP rispetto ai pazienti del gruppo placebo. Il rischio di intervento chirurgico durante il periodo di trattamento è stato significativamente inferiore del 57% per i pazienti trattati con mepolizumab rispetto al placebo (Hazard Ratio: 0,43; IC 95% 0,25, 0,76; p=0,003).

Figura 1: Curva di Kaplan Meier per il tempo al primo intervento chirurgico per polipi nasali



Un'analisi post-hoc della percentuale di pazienti con intervento chirurgico ha mostrato una riduzione del 61% delle probabilità di intervento chirurgico rispetto al placebo (OR: 0,39, IC 95%: 0,21, 0,72; p = 0,003).

Pazienti con CRSwNP con co-morbidità asma

In 289 (71%) pazienti con co-morbidità asma, analisi pre-specificate hanno mostrato miglioramenti negli endpoint co-primari coerenti con quelli osservati nella popolazione complessiva nei pazienti che hanno ricevuto mepolizumab 100 mg rispetto al placebo. Inoltre, in questi pazienti, c'è stato un miglioramento superiore rispetto al basale alla settimana 52 del controllo dell'asma misurato attraverso il questionario di controllo dell'asma (ACQ 5) per mepolizumab 100 mg rispetto al placebo (variazione mediana [Q1, Q3] di -0,80 [-2,20, 0,00] e 0,00 [-1,10, 0,20], rispettivamente).

Granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA)

MEA115921 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 52 settimane, che ha valutato 136 pazienti adulti con EGPA, che avevano una storia di malattia recidivante o refrattaria, e che erano in terapia stabile con corticosteroidi orali (OCS; da $\geq 7,5$ a ≤ 50 mg/giorno prednisolone/prednisone), con o senza terapia immunosoppressiva stabile (esclusa ciclofosfamide). Durante lo studio era consentito l'uso di un'ulteriore terapia standard di cura come trattamento di fondo. Il 53% (n=72) era anche in terapia immunosoppressiva stabile concomitante. I pazienti con EGPA con compromissione d'organo o a rischio di vita sono stati esclusi dallo studio MEA115921.

I pazienti hanno ricevuto una dose di 300 mg di mepolizumab o placebo somministrato per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane in aggiunta al prednisolone/prednisone di fondo con o senza terapia immunosoppressiva. La dose di OCS è stata ridotta a discrezione dello sperimentatore.

Remissione

Gli endpoint co-primari erano la durata totale della remissione, definita come un Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)=0 più una dose di prednisolone/prednisone ≤ 4 mg al giorno, e la percentuale di pazienti in remissione sia a 36 che a 48 settimane di trattamento. BVAS=0 rappresenta l'assenza di vasculite attiva.

Rispetto al placebo, i pazienti che hanno ricevuto mepolizumab 300 mg hanno maturato un tempo in remissione significativamente maggiore. Inoltre, rispetto al placebo, una proporzione significativamente maggiore di pazienti che ricevevano mepolizumab 300 mg ha raggiunto la remissione sia alla settimana 36 che alla settimana 48 (Tabella 6).

Per entrambi gli endpoint co-primari, rispetto al placebo, l'effetto benefico osservato dopo il trattamento con mepolizumab 300 mg era presente indipendentemente dal fatto che i pazienti ricevessero una terapia immunosoppressiva in aggiunta ai corticosteroidi di fondo.

Utilizzando la definizione di remissione dell'endpoint secondario BVAS=0 più prednisolone/prednisone $\leq 7,5$ mg/giorno, i pazienti che ricevevano mepolizumab 300 mg hanno anche maturato un tempo in remissione significativamente maggiore ($p < 0,001$), e una percentuale maggiore di pazienti era in remissione sia alla settimana 36 che alla settimana 48 ($p < 0,001$), rispetto al placebo.

Tabella 6: Analisi degli Endpoint Co-Primari

	Numero (%) di pazienti	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg N=68
Durata della remissione maturata su 52 settimane		
0	55 (81)	32 (47)
Da >0 a <12 settimane	8 (12)	8 (12)
Da 12 a <24 settimane	3 (4)	9 (13)
Da 24 a <36 settimane	0	10 (15)
≥ 36 settimane	2 (3)	9 (13)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)		5,91
95% IC	---	2,68, 13,03
Valore di p	---	<0.001
Pazienti in remissione alle Settimane 36 e 48	2 (3)	22 (32)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)		16,74
95% IC	---	3,61, 77,56
Valore di p	---	<0,001

Un odds ratio > 1 favorisce il mepolizumab. Remissione: BVAS=0 e dose OCS ≤ 4 mg/giorno.

Recidiva

Rispetto al placebo, il tempo alla prima recidiva era significativamente più lungo per i pazienti che ricevevano mepolizumab 300 mg ($p < 0,001$). Inoltre, i pazienti che ricevevano mepolizumab avevano una riduzione del 50% del tasso di recidiva annuale rispetto al placebo: 1,14 vs 2,27, rispettivamente.

Riduzione dei corticosteroidi orali

I pazienti trattati con mepolizumab hanno avuto una media giornaliera di OCS significativamente più bassa durante le Settimane 48-52 rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo. Durante le Settimane 48-52, il 59% e il 44% dei pazienti trattati con mepolizumab hanno raggiunto una dose media giornaliera di OCS di $\leq 7,5$ mg e ≤ 4 mg rispettivamente rispetto al 33% e al 7% nel gruppo placebo. Il 18% dei pazienti nel gruppo mepolizumab è stato in grado di interrompere completamente l'OCS rispetto al 3% del gruppo placebo.

Questionario sul controllo dell'asma - 6 (ACQ-6)

I pazienti trattati con mepolizumab hanno avuto miglioramenti significativi nel punteggio medio ACQ-6 durante le Settimane 49-52 rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo

Sindrome ipereosinofila (HES)

Lo studio 200622 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di 32 settimane che ha valutato 108 pazienti ≥ 12 anni con HES. I pazienti hanno ricevuto 300 mg di mepolizumab o placebo somministrato per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane mentre continuavano la terapia per HES. Nello studio 200622, la terapia HES includeva ma non era limitata a OCS, terapia immunosoppressiva, terapia citotossica o altre terapie sintomatiche associate a HES come l'omeprazolo. I pazienti che entravano nello studio avevano sperimentato almeno due riacutizzazioni di HES negli ultimi 12 mesi e avevano una conta degli eosinofili nel sangue ≥ 1000 cellule/ μ L durante lo screening. I pazienti che erano positivi per la chinasi di fusione FIP1L1-PDGFR α sono stati esclusi dallo studio. L'endpoint primario dello studio 200622 era la percentuale di pazienti che hanno manifestato una riacutizzazione dell'HES durante il periodo di trattamento di 32 settimane. Una riacutizzazione della HES è stata definita come peggioramento dei segni e dei sintomi clinici della HES con conseguente necessità di aumentare l'OCS o aumentare/aggiungere terapia citotossica o immunosoppressiva per la HES o di ricevere OCS in cieco a causa dell'aumento degli eosinofili del sangue (in ≥ 2 occasioni). L'analisi primaria ha confrontato i pazienti che hanno manifestato una riacutizzazione dell'HES o si sono ritirati dallo studio nei gruppi di trattamento con mepolizumab e placebo. Durante il periodo di trattamento di 32 settimane, il 50% in meno di pazienti ha manifestato una riacutizzazione della HES o si è ritirato dallo studio quando trattati con 300 mg di mepolizumab rispetto al placebo; 28% contro 56% rispettivamente (OR 0,28, IC 95%: 0,12, 0,64) (vedi Tabella 7). Gli endpoint secondari erano il tempo alla prima riacutizzazione della HES, la percentuale di pazienti che hanno manifestato una riacutizzazione della HES durante la settimana 20 fino alla settimana 32, il tasso di riacutizzazioni della HES e il cambiamento rispetto al basale nella severità dell'affaticamento. Tutti gli endpoint secondari erano statisticamente significativi e fornivano supporto per l'endpoint primario (vedere Figura 2 e Tabella 8).

Tabella 7: Risultati dell'endpoint primario/analisi nella popolazione Intent to Treat (Studio 200622)

	Mepolizumab 300 mg N= 54	Placebo N= 54
Proporzioe di pazienti che hanno avuto una riacutizzazione della HES		
Pazienti con ≥ 1 riacutizzazione HES o che si sono ritirati dallo studio (%)	15 (28)	30 (56)
Pazienti con ≥ 1 riacutizzazione HES(%)	14 (26)	28 (52)
Pazienti senza riacutizzazione che si sono ritirati (%)	1 (2)	2 (4)
Odds ratio (95% IC)	0,28 (0,12, 0,64)	
CMH valore di p	0,002	

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

Tempo alla prima riacutizzazione

I pazienti che hanno ricevuto 300 mg di mepolizumab hanno avuto un aumento significativo del tempo alla prima riacutizzazione della HES rispetto al placebo. Il rischio della prima riacutizzazione della HES durante il periodo di trattamento è stato del 66 % più basso per i pazienti trattati con mepolizumab rispetto al placebo (Hazard Ratio: 0,34; IC 95 % 0,18, 0,67; p=0,002).

Figura 2: Curva di Kaplan Meier per il tempo alla prima riacutizzazione della HES

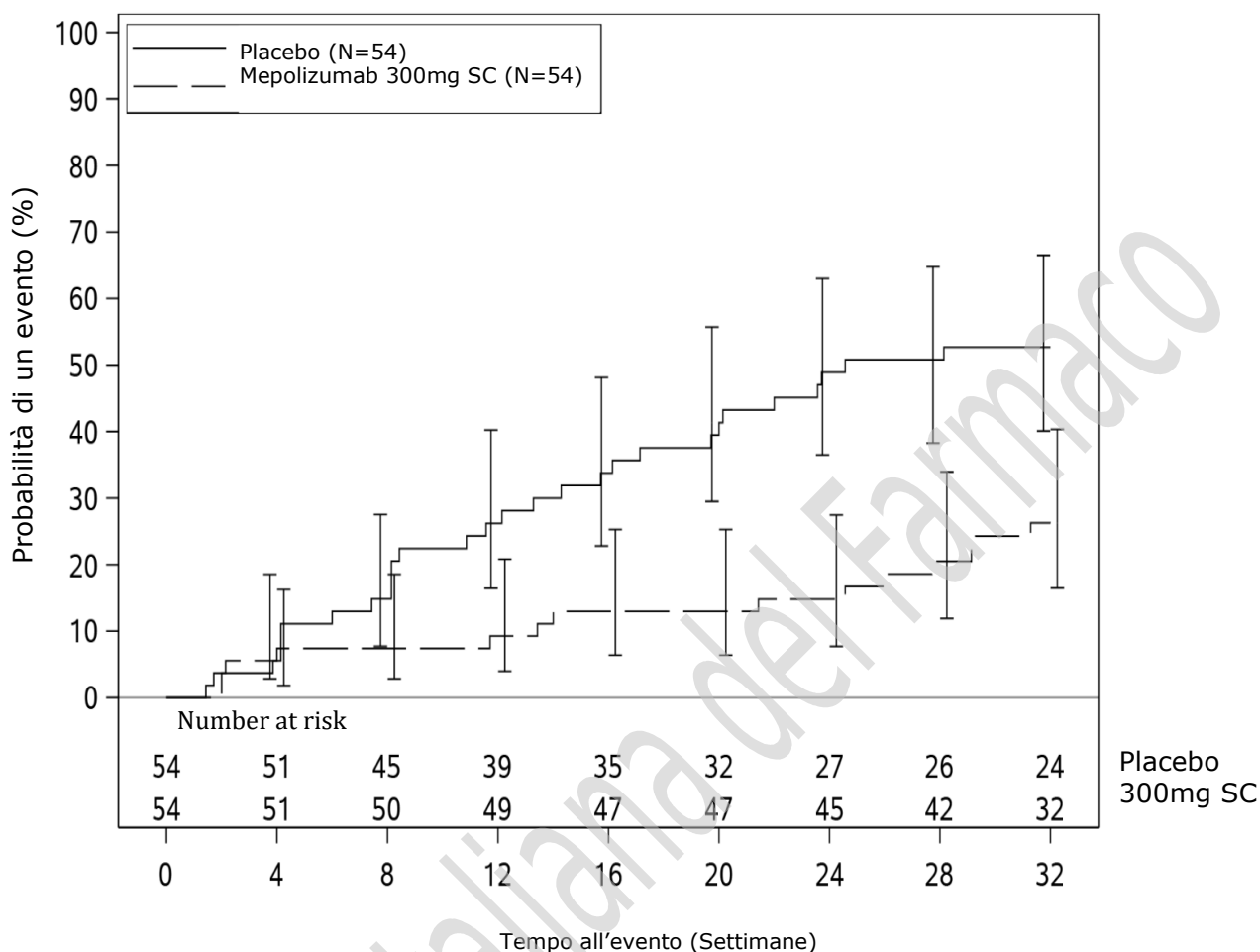


Tabella 8: Risultati di altri endpoint secondari nella popolazione Intent to Treat (Studio 200622)

	Mepolizumab 300 mg N= 54	Placebo N= 54
Riacutizzazioni della HES durante la settimana 20 e fino alla settimana 32 compresa		
Pazienti con ≥ 1 riacutizzazione HES o che si sono ritirati dallo studio (%)	9 (17)	19 (35)
Odds ratio (95% IC)	0,33 (0,13, 0,85)	
CMH valore di p	0,02	
Tasso di riacutizzazioni della HES		
Tasso medio stimato/anno	0,50	1,46
Rate ratio (95% IC) ^a	0,34 (0,19, 0,63)	
Wilcoxon Rank Sum Test valore di p	0,002	
Variatione rispetto al basale dell'attività dell'affaticamento in base al Brief Fatigue Inventory (BFI) Item 3 (peggior livello di affaticamento nelle ultime 24 ore) alla settimana 32^b		

Variazione mediana del BFI item 3	-0,66	0,32
Confronto (mepolizumab vs. placebo) Wilcoxon Rank Sum Test valore di p	0,036	

^a Rate ratio <1 favorisce mepolizumab.

^b pazienti con dati mancanti inclusi con il peggior valore osservato. Scala BFI item 3: da 0 = nessun affaticamento a 10 = affaticamento massimo

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Estensione in aperto (OLE)

Lo studio 205203 era l'estensione in aperto di 20 settimane dello Studio 200622. La terapia per la HES è stata adattata in base allo standard di cura locale mantenendo il trattamento con mepolizumab a partire dalla Settimana 4. In questo studio l'effetto del trattamento con mepolizumab sulla riduzione delle riacutizzazioni della HES riportate durante lo studio 200622 è stato mantenuto per i pazienti che hanno continuato il trattamento con mepolizumab nello studio 205203, in cui il 94% (47/50) dei pazienti non ha manifestato una riacutizzazione. Nei 72 pazienti che hanno richiesto OCS durante le Settimane da 0 a 4 dell'OLE, il 28% dei pazienti ha ottenuto una riduzione media giornaliera della dose di OCS di $\geq 50\%$ durante le Settimane da 16 a 20.

Popolazione pediatrica

Asma eosinofilo refrattario severo

Nello studio MEA115588 e nello studio in doppio cieco controllato con placebo 200862, sono stati arruolati 34 adolescenti (dai 12 ai 17 anni di età). Di questi 34 soggetti: 12 hanno ricevuto placebo, 9 hanno ricevuto mepolizumab 75 mg per via endovenosa, e 13 hanno ricevuto 100 mg per via sottocutanea.

In un'analisi combinata di questi studi un 40% di riduzione nelle riacutizzazioni clinicamente significative è stato osservato negli adolescenti a seguito di trattamento con mepolizumab in confronto a placebo (rate ratio 0.60; 95% IC: 0.17, 2.10).

Granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA)

Non sono disponibili dati clinici nei bambini e adolescenti dai 6 ai 17 anni.

HES

Quattro adolescenti (da 12 a 17 anni) sono stati arruolati nello studio 200622; un adolescente ha ricevuto mepolizumab 300 mg e 3 adolescenti hanno ricevuto placebo per 32 settimane. L'adolescente trattato con mepolizumab nello Studio 200622 di 32 settimane non ha avuto una riacutizzazione di HES. Tutti e 4 gli adolescenti hanno completato lo studio 200622 e continuato in uno studio di estensione in aperto di 20 settimane 205203 in cui uno dei 4 adolescenti ha sperimentato una riacutizzazione della HES.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

A seguito di somministrazione per via sottocutanea nei pazienti con asma e CRSwNP, mepolizumab ha manifestato una farmacocinetica all'incirca proporzionale alla dose in un intervallo di dosi da 12,5 mg a 250 mg.

La somministrazione sottocutanea di mepolizumab 300 mg ha avuto circa tre volte l'esposizione sistemica di mepolizumab 100 mg.

Dopo la somministrazione di una singola dose sottocutanea da 100 mg in soggetti sani, l'esposizione sistemica al mepolizumab era paragonabile tra le formulazioni.

Assorbimento

In seguito a somministrazione sottocutanea in soggetti sani o nei pazienti con asma, mepolizumab è stato assorbito lentamente, con un tempo mediano per raggiungere la concentrazione plasmatica massima (T_{max}) che va da 4 a 8 giorni.

In seguito ad una singola somministrazione sottocutanea nell'addome, coscia o braccio di soggetti sani, la biodisponibilità assoluta di mepolizumab era del 64%, 71% e 75%, rispettivamente. In pazienti con asma la biodisponibilità assoluta di mepolizumab somministrato per via sottocutanea nel braccio variava da 74% a 80%. In seguito a somministrazione sottocutanea ripetuta ogni 4 settimane, c'è un accumulo di circa il doppio allo steady state.

Distribuzione

In seguito ad una singola somministrazione per via endovenosa a pazienti con asma, mepolizumab si distribuisce con un volume medio di distribuzione di 55-85 mL/kg.

Biotrasformazione

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato degradato dagli enzimi proteolitici che sono ampiamente distribuiti nel corpo e non limitati al tessuto epatico.

Eliminazione

In seguito ad una singola somministrazione per via endovenosa a pazienti con asma, la clearance sistemica media (CL) variava da 1,9 a 3,3 mL/giorno/kg, con un'emivita media terminale di circa 20 giorni. Dopo la somministrazione sottocutanea di mepolizumab l'emivita terminale media ($t_{1/2}$) variava da 16 a 22 giorni. In un'analisi farmacocinetica di popolazione la clearance sistemica di mepolizumab era di 3,1 mL/giorno/kg.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Sono disponibili dati limitati di farmacocinetica nei pazienti anziani (≥ 65 anni) in tutti gli studi clinici (N=90). Tuttavia, nell'analisi farmacocinetica di popolazione non c'erano indicazioni di un effetto dovuto all'età sulla farmacocinetica di mepolizumab in un intervallo di età dai 12 agli 82 anni.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi formali per studiare l'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di mepolizumab. Sulla base di analisi di farmacocinetica di popolazione, non è necessario alcun aggiustamento posologico nei pazienti con clearance della creatinina i cui valori siano tra 50 e 80 mL/min. Sono disponibili dati limitati nei pazienti con valori di clearance della creatinina < 50 mL/min.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali per studiare l'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di mepolizumab. Poiché mepolizumab viene degradato da enzimi proteolitici ampiamente distribuiti, non limitati al tessuto epatico, non è atteso che le modificazioni della funzionalità epatica abbiano alcun effetto sull'eliminazione di mepolizumab.

Popolazione pediatrica

Asma eosinofilo severo e HES

Nella popolazione pediatrica sono disponibili dati limitati di farmacocinetica (59 pazienti con esofagite eosinofila, 55 pazienti con asma eosinofilo refrattario severo e un paziente con HES). La farmacocinetica

di mepolizumab per via endovenosa è stata valutata da analisi farmacocinetiche di popolazione in uno studio pediatrico condotto in pazienti di età compresa tra 2 e 17 anni con esofagite eosinofila. La farmacocinetica pediatrica era ampiamente prevedibile in base a quella degli adulti, dopo aver tenuto conto del peso corporeo. La farmacocinetica di mepolizumab in pazienti adolescenti con asma eosinofilo refrattario severo inclusi negli studi di fase 3 è stata coerente con quella degli adulti (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica pediatrica in seguito a somministrazione sottocutanea in pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni con asma eosinofilo refrattario severo è stata studiata in uno studio in aperto, non controllato, della durata di 12 settimane.

La farmacocinetica nella popolazione pediatrica era ampiamente comparabile con quella osservata negli adulti e negli adolescenti, avendo tenuto conto del peso corporeo e della biodisponibilità. La biodisponibilità assoluta per via sottocutanea appare completa in confronto a quella osservata negli adulti e negli adolescenti, che è del 76%. L'esposizione a seguito di somministrazione sottocutanea di 40 mg (per un peso <40 kg) o di 100 mg (per un peso ≥ 40 kg) è stata di 1,32 e 1,97 volte quella osservata negli adulti con 100 mg.

La ricerca di un regime sottocutaneo di 40 mg somministrati ogni 4 settimane nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni in un range ampio di peso corporeo compreso tra 15 e 70 kg con modellizzazione di PK e simulazione, predice che l'esposizione a questo regime di dosaggio rimne in media entro il 38% degli adulti che hanno ricevuto 100 mg. Questo regime di dosaggio è considerato accettabile dato l'alto indice terapeutico di mepolizumab.

EGPA

La farmacocinetica di mepolizumab nei bambini (da 6 a 17 anni) con EGPA è stata predetta mediante modellizzazione e simulazione di dati, sulla base della farmacocinetica in altre malattie eosinofiliche, e ci si aspetta che sia coerente con quella osservata nei bambini con asma eosinofilo severo. La posologia raccomandata nei bambini da 6 a 11 anni in un intervallo di peso ampio di 15-70 kg predice che l'esposizione rimanga in media entro il 26% degli adulti che hanno ricevuto 300 mg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Poichè mepolizumab è un anticorpo monoclonale, non sono stati condotti studi sulla genotossicità o cancerogenicità.

Tossicologia e/o farmacologia animale

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza o degli studi di tossicità a dosi ripetute nelle scimmie. La somministrazione endovenosa e sottocutanea alle scimmie è stata associata ad una riduzione nella conta degli eosinofili periferici e del polmone, con nessun rilievo tossicologico.

Si ritiene che gli eosinofili siano associati alla risposta immunitaria ad alcune infezioni sostenute da parassiti. Studi condotti nei topi trattati con anticorpi anti IL-5 o geneticamente carenti di IL-5 o eosinofili non hanno mostrato una riduzione della capacità di eliminare infezioni parassitarie.

La rilevanza di questi risultati per l'uomo non è nota.

Fertilità

In uno studio di fertilità e di tossicità riproduttiva generale nei topi eseguito con un anticorpo analogo che inibisce la IL-5 nei topi non è stata osservata alcuna compromissione della fertilità. Questo studio non ha compreso la discendenza o una valutazione funzionale della discendenza.

Gravidanza

Nelle scimmie mepolizumab non ha avuto alcun effetto sulla gravidanza o sullo sviluppo embrionale/fetale e post-natale della progenie (compresa la funzione immununitaria).

Non sono stati eseguiti esami per le malformazioni scheletriche o interne. I dati nelle scimmie cynomolgus dimostrano che mepolizumab attraversa la placenta. Le concentrazioni di mepolizumab erano circa 1,2-2,4 volte superiori nei cuccioli rispetto alle madri per diversi mesi dopo il parto e non hanno influenzato il sistema immunitario dei bambini.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Sodio fosfato dibasico eptaidrato
Acido citrico monoidrato
Polisorbato 80
Disodio edetato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Conservare nell'imballaggio originale per proteggere dalla luce.

Se necessario, la penna preriempita e la (le) siringa (siringhe) preriempita (preriempite) possono essere rimosse dal frigorifero e conservate nella confezione non aperta per un massimo di 7 giorni a temperatura ambiente (fino a 30°C), quando sono protette dalla luce. La confezione deve essere eliminata se lasciata fuori dal frigorifero per più di 7 giorni.

La penna preriempita o la (le) siringa (siringhe) preriempita (preriempite) devono essere somministrate entro 8 ore dall'apertura della confezione. La confezione deve essere eliminata se non somministrata entro 8 ore.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Nucala 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

1 mL di soluzione in una siringa di vetro Tipo I con ago fisso (acciaio inox) in una penna preriempita.

Confezioni:

1 penna preriempita

Confezione multipla che contiene 3 (3 confezioni da 1) penne preriempite

Confezione multipla che contiene 9 (9 confezioni da 1) penne preriempite

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Nucala 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 mL di soluzione in una siringa di vetro di Tipo I con ago fisso (acciaio inox) e protezione passiva dell'ago di sicurezza.

Confezioni:

1 siringa preriempita

Confezione multipla che contiene 3 (3 confezioni da 1) siringhe preriempite

Confezione multipla che contiene 9 (9 confezioni da 1) siringhe preriempite

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Nucala 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

0,4 mL di soluzione in una siringa di vetro da 1 mL di tipo 1 con ago fisso (acciaio inox) e protezione passiva dell'ago di sicurezza.

Confezioni:

1 siringa preriempita

Confezione multipla che contiene 3 (3 confezioni da 1) siringhe preriempite

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione, la soluzione deve essere ispezionata visivamente. Il liquido deve essere da limpido a opalescente, incolore, da giallo pallido a marrone pallido. Se la soluzione è torbida, scolorita o contiene particelle, non deve essere utilizzata.

Dopo aver rimosso la penna preriempita o la (le) siringa (siringhe) preriempita (preriempite) dal frigorifero, lasciare che la penna o la (le) siringa (siringhe) raggiungano la temperatura ambiente per almeno 30 minuti prima di iniettare Nucala.

Alla fine del foglio illustrativo sono fornite istruzioni complete per la somministrazione sottocutanea di Nucala in una penna preriempita o insiringhe preriempite.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublino 24

Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Nucala 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/15/1043/003 1 penna preriempita

EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) penne preriempite (confezione multipla)

EU/1/15/1043/007 9 (9 x 1) penne preriempite (confezione multipla)

Nucala 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/15/1043/005 1 siringa preriempita
EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) siringhe preriempite (confezione multipla)
EU/1/15/1043/008 9 (9 x 1) siringhe preriempite (confezione multipla)

Nucala 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/15/1043/009 1 siringa preriempita
EU/1/15/1043/010 3 (3x1) siringhe preriempite (confezione multipla)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02 Dicembre 2015

Data del rinnovo più recente: 10 Agosto 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nucala 100 mg polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala contiene 100 mg di mepolizumab. Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione contiene 100 mg di mepolizumab.

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto nelle cellule ovariche di criceto cinese mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.
Polvere liofilizzata di colore bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma eosinofilo severo

Nucala è indicato come terapia aggiuntiva per l'asma eosinofilo refrattario severo in pazienti adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 6 anni (vedere paragrafo 5.1).

Rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP)

Nucala è indicato come terapia aggiuntiva a corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti con CRSwNP severa per i quali la terapia con corticosteroidi sistemici e/o la chirurgia non forniscono un controllo adeguato della malattia.

Granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA)

Nucala è indicato come terapia aggiuntiva per pazienti di età pari o superiore a 6 anni con granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA) recidivante/remittente o refrattaria.

Sindrome ipereosinofila (HES)

Nucala è indicato come terapia aggiuntiva per pazienti adulti con sindrome ipereosinofila non adeguatamente controllata senza una causa secondaria non ematologica identificabile (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Nucala deve essere prescritto da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'asma eosinofilo refrattario severo o CRSwNP, EGPA o HES.

Posologia

Asma eosinofilo severo

Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni

La dose raccomandata di mepolizumab è 100 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni

La dose raccomandata di mepolizumab è 40 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

Nucala è destinato al trattamento a lungo termine. La necessità di continuare la terapia deve essere presa in considerazione, almeno con cadenza annuale, sulla base di quanto stabilito dal medico nella valutazione della severità della malattia del paziente e in base al livello di controllo delle riacutizzazioni.

CRSwNP

Adulti

La dose raccomandata di mepolizumab è di 100 mg somministrata per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

Nucala è indicato per il trattamento a lungo termine. Deve essere presa in considerazione la necessità di ricorrere a trattamenti alternativi nei pazienti che non hanno manifestato alcuna risposta dopo 24 settimane di trattamento per la CRSwNP. Alcuni pazienti con risposta iniziale parziale potrebbero migliorare successivamente continuando il trattamento oltre le 24 settimane.

EGPA

Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni

La dose raccomandata di mepolizumab è 300 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

La posologia di mepolizumab nei bambini e negli adolescenti dai 6 ai 17 anni con EGPA è stata supportata da dati di modellazione e simulazione (vedere paragrafo 5.2).

Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni di peso ≥ 40 kg

La dose raccomandata di mepolizumab è di 200 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

Bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni di peso < 40 kg

La dose raccomandata di mepolizumab è di 100 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

Nucala è destinato al trattamento a lungo termine. La necessità di continuare la terapia deve essere rivista almeno una volta all'anno in base alla valutazione medica della severità della malattia del paziente e al miglioramento del controllo dei sintomi.

Nei pazienti che sviluppano manifestazioni dell'EGPA potenzialmente letali deve anche essere valutata la necessità di continuare la terapia, poiché Nucala non è stato studiato in questa popolazione.

HES

Adulti

La dose raccomandata di mepolizumab è 300 mg somministrati per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane.

Nucala è destinato al trattamento a lungo termine. La necessità di continuare la terapia deve essere rivista almeno una volta all'anno, in base alla valutazione medica della severità della malattia del paziente e al livello del controllo dei sintomi.

I pazienti che sviluppano manifestazioni di HES potenzialmente letali devono inoltre essere valutati sulla necessità di continuare la terapia, poiché Nucala non è stato studiato in questa popolazione.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale ed epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale o epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Asma eosinofilo severo

Bambini di età inferiore a 6 anni

La sicurezza e l'efficacia di mepolizumab nei bambini di età inferiore ai 6 anni non sono ancora state stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

Bambini dai 6 ai 17 anni

La posologia di mepolizumab nei bambini e negli adolescenti di età tra i 6 e i 17 anni con asma eosinofilo refrattario severo è stata determinata da limitati studi di efficacia, farmacocinetica e farmacodinamica ed è supportata da modellizzazione e simulazione di dati (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

CRSwNP nei bambini di età inferiore a 18 anni

La sicurezza e l'efficacia nei bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni con CRSwNP non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

EGPA nei bambini di età inferiore ai 6 anni

La sicurezza e l'efficacia di mepolizumab non sono state stabilite nei bambini di età inferiore ai 6 anni. Non ci sono dati disponibili.

HES nei bambini di età inferiore a 18 anni

La sicurezza e l'efficacia di mepolizumab nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione posologica.

Modo di somministrazione

Nucala deve essere somministrato solo tramite iniezione sottocutanea da parte di un operatore sanitario. L'iniezione può essere fatta nella parte superiore del braccio, nella coscia o nell'addome.

Per dosi che richiedono più di un'iniezione, si raccomanda di somministrare ciascuna di esse ad almeno 5 cm di distanza.

La polvere deve essere ricostituita prima della somministrazione e la soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Ogni fiala di mepolizumab deve essere utilizzata per un solo paziente, ed ogni residuo di medicinale nella fiala deve essere smaltito.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Allo scopo di migliorare la tracciabilità dei medicinali di origine biologica, il nome del prodotto somministrato e il numero del lotto di produzione devono essere chiaramente registrati.

Riacutizzazioni dell'asma

Mepolizumab non deve essere usato per il trattamento delle riacutizzazioni dell'asma.

Durante il trattamento, possono verificarsi sintomi indesiderati correlati all'asma o riacutizzazioni. I pazienti devono essere istruiti a rivolgersi al medico se l'asma rimane incontrollata o peggiora dopo l'inizio del trattamento.

Corticosteroidi

Non è raccomandata l'interruzione improvvisa dei corticosteroidi dopo l'inizio della terapia con mepolizumab. La riduzione delle dosi di corticosteroidi, se necessaria, deve essere graduale ed eseguita sotto la supervisione di un medico.

Ipersensibilità e reazioni correlate alla somministrazione

A seguito della somministrazione di mepolizumab si sono verificate reazioni sistemiche acute e ritardate, incluse reazioni di ipersensibilità (ad es. anafilassi, orticaria, angioedema, eruzione cutanea, broncospasmo, ipotensione). Tali reazioni, generalmente, si verificano entro poche ore dalla somministrazione, ma in alcuni casi hanno avuto un inizio ritardato (ad esempio, generalmente entro alcuni giorni). Queste reazioni si possono verificare per la prima volta dopo un lungo periodo di trattamento (vedere paragrafo 4.8). In caso di una reazione di ipersensibilità, deve essere avviato un trattamento appropriato come clinicamente indicato.

Infezioni da parassiti

Gli eosinofili possono essere coinvolti nella risposta immunologica ad alcune infezioni da elminti. I pazienti con pre-esistenti infezioni da elminti devono essere trattati prima di iniziare la terapia. Se i pazienti contraggono l'infezione durante il trattamento con mepolizumab e non rispondono al trattamento antielmintico, deve essere presa in considerazione l'interruzione temporanea della terapia.

EGPA con compromissione d'organo o pericolosa per la vita

Nucala non è stato studiato in pazienti con manifestazioni di EGPA da compromissione d'organo o potenzialmente letali (vedere paragrafo 4.2).

HES potenzialmente letali

Nucala non è stato studiato nei pazienti con manifestazioni potenzialmente letali di HES (vedere paragrafo 4.2).

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) in una dose da 100 mg, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Gli enzimi del citocromo P450, le pompe di efflusso ed i meccanismi di legame alle proteine non sono coinvolti nella clearance di mepolizumab. L'aumento dei livelli di citochine pro-infiammatorie (ad esempio IL-6), attraverso l'interazione con i loro recettori specifici sugli epatociti, hanno dimostrato di sopprimere la formazione di enzimi CYP450 e trasportatori di farmaci, tuttavia, l'innalzamento dei marcatori sistemici pro-infiammazione nell'asma eosinofilo refrattario severo è minimo e non c'è evidenza dell'espressione del recettore alfa IL-5 sugli epatociti. Il potenziale di interazioni con mepolizumab è quindi considerato basso.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Esiste una quantità limitata di dati (meno di 300 esiti della gravidanza) dell'uso di mepolizumab in donne in gravidanza.

Mepolizumab attraversa la barriera placentare nelle scimmie. Studi sugli animali non indicano tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale danno a carico del feto umano non è noto.

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Nucala durante la gravidanza. La somministrazione di Nucala alle donne in gravidanza deve essere presa in considerazione solo qualora il beneficio atteso per la madre sia maggiore di qualsiasi possibile rischio per il feto.

Allattamento

Non vi sono dati riguardanti l'escrezione di mepolizumab nel latte materno. Tuttavia, mepolizumab è stato escreto nel latte di scimmie *Cynomolgus* con concentrazioni inferiori allo 0,5% di quelle rilevate nel plasma.

È necessario stabilire se interrompere l'allattamento o la terapia con Nucala tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non ci sono dati sulla fertilità nell'uomo. Gli studi sugli animali non hanno mostrato effetti negativi dei trattamenti anti-IL5 sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nucala non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Asma eosinofilo severo

Negli studi controllati con placebo condotti nei pazienti adulti e adolescenti con asma eosinofilo refrattario severo, le reazioni avverse più comunemente riportate durante il trattamento sono state cefalea (20%), reazioni al sito di iniezione (8%) e mal di schiena (6%).

CRSwNP

In uno studio controllato con placebo nei pazienti con CRSwNP, le reazioni avverse più comunemente riportate durante il trattamento sono state cefalea (18%) e mal di schiena (7%).

EGPA

In uno studio controllato con placebo in pazienti con EGPA, le reazioni avverse più comunemente riportate durante il trattamento sono state cefalea (32%), reazioni al sito di iniezione (15%) e mal di schiena (13%). Reazioni allergiche, sistemiche/ipersensibilità sono state riportate dal 4% dei pazienti con EGPA.

HES

In uno studio controllato con placebo in pazienti con HES, le reazioni avverse più comunemente riportate durante il trattamento sono state cefalea (13%), infezione del tratto urinario (9%), reazioni al sito di iniezione e ipertensione (7% ciascuna).

Tabella delle reazioni avverse

La tabella seguente presenta gli effetti indesiderati degli studi controllati con placebo nell'asma eosinofilo severo da pazienti che ricevono mepolizumab 100 mg per via sottocutanea (SC) (n= 263), da uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo della durata di 52 settimane in pazienti con CRSwNP che hanno ricevuto mepolizumab 100 mg SC (n=206), in pazienti con EGPA che ricevono mepolizumab 300 mg SC (n=68), in uno studio in doppio cieco controllato con placebo di 32 settimane in pazienti con HES che ricevevano mepolizumab 300 mg SC (n= 54), e da segnalazioni spontanee successive alla commercializzazione. Dati di sicurezza sono inoltre disponibili da studi di estensione in aperto in pazienti con asma eosinofilo refrattario severo (n= 998) trattati per una mediana di 2,8 anni (intervallo da 4 settimane a 4,5 anni).

Il profilo di sicurezza di mepolizumab nei pazienti con HES (n=102) arruolati in uno studio di estensione in aperto di 20 settimane era simile al profilo di sicurezza dei pazienti nello studio controllato con placebo.

La frequenza delle reazioni avverse è definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), molto raro ($<1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di severità.

Classificazione per sistemi ed organi	Reazioni avverse	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezioni del tratto respiratorio inferiore	Comune

	Infezioni del tratto urinario Faringite	
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità (sistemiche di natura allergica)* Anafilassi**	Comune Rara
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Congestione nasale	Comune
Patologie gastrointestinali	Dolore alla parte superiore dell'addome	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eczema	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mal di schiena	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni correlate alla somministrazione (sistemiche di natura non allergica)*** Reazioni locali al sito di iniezione Piressia	Comune

*Reazioni sistemiche tra cui ipersensibilità sono state riportate con un'incidenza complessiva paragonabile a quella del placebo negli studi condotti su asma eosinofilo severo. Per esempi delle manifestazioni riportate associate all'uso del medicinale, nonché per una descrizione del tempo necessario all'esordio, vedere paragrafo 4.4.

**Da segnalazioni spontanee successive alla commercializzazione.

***Le manifestazioni più comuni associate a reazioni sistemiche di natura non allergica correlate alla somministrazione da pazienti inclusi negli studi condotti su asma eosinofilo severo sono state eruzione cutanea, vampate e mialgia; queste manifestazioni sono state segnalate raramente e in < 1% dei pazienti trattati con mepolizumab 100 mg per via sottocutanea.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni sistemiche, incluse reazioni di ipersensibilità, nella CRSwNP

Nello studio di 52 settimane controllato con placebo, sono state riportate reazioni allergiche sistemiche (ipersensibilità di tipo I) in 2 pazienti (<1%) nel gruppo trattato con mepolizumab 100 mg e in nessun paziente nel gruppo placebo. Altre reazioni sistemiche non sono state riportate da alcun paziente nel gruppo che ha ricevuto mepolizumab 100 mg e in 1 paziente (<1%) nel gruppo placebo.

Reazioni sistemiche, incluse reazioni di ipersensibilità, in EGPA

Nello studio di 52 settimane controllato con placebo, la percentuale di pazienti che hanno avuto reazioni sistemiche (allergiche e non) è stata del 6% nel gruppo che ha ricevuto 300 mg di mepolizumab e dell'1% nel gruppo placebo. Reazioni sistemiche allergiche/d'ipersensibilità sono state riportate dal 4% dei pazienti nel gruppo che ha ricevuto 300 mg di mepolizumab e dall'1% dei pazienti nel gruppo placebo. Reazioni

sistemiche non allergiche (angioedema) sono state riportate da 1 (1%) paziente nel gruppo che ha ricevuto mepolizumab 300 mg e da nessun paziente nel gruppo placebo.

Reazioni sistemiche, incluse reazioni di ipersensibilità, in HES

Nello studio di 32 settimane controllato con placebo, 1 paziente (2%) ha riportato una reazione sistemica (altra) nel gruppo che ha ricevuto mepolizumab 300 mg (reazione cutanea multifocale) e nessun paziente nel gruppo placebo.

Le reazioni locali al sito di iniezione

Asma eosinofilico severo

Negli studi controllati con placebo l'incidenza di reazioni locali al sito di iniezione con mepolizumab 100 mg per via sottocutanea e placebo era pari all'8% ed al 3%, rispettivamente.

Questi eventi sono stati tutti non gravi, di intensità da lieve a moderata e la maggior parte risolta nel giro di pochi giorni. Le reazioni locali al sito di iniezione si sono verificate soprattutto all'inizio del trattamento ed entro le prime 3 iniezioni e riportate con minor frequenza per le iniezioni successive.

Le manifestazioni più comunemente riferite con tali eventi includevano dolore, eritema, gonfiore, prurito e sensazione di bruciore.

CRSwNP

Nello studio controllato con placebo, le reazioni locali al sito di iniezione (ad es. eritema, prurito) si sono verificate nel 2% dei pazienti trattati con mepolizumab 100 mg rispetto al <1% nei pazienti trattati con placebo.

EGPA

In uno studio controllato con placebo, le reazioni locali al sito di iniezione (ad es. dolore, eritema, gonfiore) si sono verificate con un tasso del 15% nei pazienti che ricevevano mepolizumab 300 mg rispetto al 13% nei pazienti che ricevevano placebo.

HES

Nello studio controllato con placebo, le reazioni locali al sito di iniezione (ad es. bruciore, prurito) si sono verificate con un tasso del 7% nei pazienti trattati con mepolizumab 300 mg rispetto al 4% nei pazienti trattati con placebo.

Popolazione pediatrica

Asma eosinofilico severo

Trentasette adolescenti (età 12-17 anni) sono stati arruolati in quattro studi controllati con placebo (25 trattati con mepolizumab per via endovenosa o sottocutanea) della durata da 24 a 52 settimane. Trentasei pazienti pediatrici (età 6-11 anni) hanno ricevuto mepolizumab per via sottocutanea per 12 settimane in uno studio in aperto della durata di 12 settimane. Dopo un'interruzione del trattamento per 8 settimane, 30 di questi pazienti hanno ricevuto mepolizumab per ulteriori 52 settimane. Il profilo di sicurezza è stato simile a quello osservato negli adulti. Non sono state identificate ulteriori reazioni avverse.

HES

Quattro adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni sono stati arruolati nello studio controllato con placebo 200622, un adolescente ha ricevuto 300 mg di mepolizumab e 3 adolescenti hanno ricevuto placebo per 32 settimane. Tutti e 4 gli adolescenti hanno continuato nello studio 205203 di estensione in aperto di 20 settimane (vedere paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Dosi singole fino a 1.500 mg sono state somministrate per via endovenosa in un trial clinico a pazienti con malattia eosinoflica senza evidenza di tossicità dose-correlata.

Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio da mepolizumab. In caso di sovradosaggio, deve essere fornito un trattamento di supporto al paziente e deve essere instaurato un adeguato monitoraggio, se necessario.

Una gestione ulteriore deve essere secondo indicazioni cliniche o in base alle raccomandazioni del Centro Antiveneni, ove disponibile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le malattie respiratorie ostruttive, altri farmaci per le malattie respiratorie ostruttive, codice ATC: R03DX09.

Meccanismo d'azione

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato (IgG1, kappa), il cui target è l'interleuchina-5 (IL-5) umana per la quale ha elevata affinità e specificità. IL-5 è la citochina principale responsabile per la crescita e la differenziazione, il reclutamento, l'attivazione e la sopravvivenza degli eosinofili. Mepolizumab inibisce la bioattività della IL-5 con potenza nanomolecolare bloccando il legame di IL-5 alla catena alfa del complesso recettoriale IL-5 espresso sulla superficie delle cellule degli eosinofili, di conseguenza, inibisce il segnale dell'IL-5 e riduce la produzione e la sopravvivenza degli eosinofili.

Effetti farmacodinamici

Asma eosinofilico severo

In pazienti con asma eosinofilico refrattario severo (adulti/adolescenti) a seguito della somministrazione di una dose di 100 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane per 32 settimane, la conta geometrica media degli eosinofili nel sangue si è ridotta da un valore basale di 290 cellule/ μ L a un valore di 40 cellule/ μ L alla settimana 32 (n=182), una riduzione dell'84% rispetto a placebo.

Questa entità della riduzione degli eosinofili nel sangue è stata mantenuta in pazienti con asma eosinofilico refrattario severo (n = 998) trattati per una mediana di 2,8 anni (intervallo da 4 settimane a 4,5 anni) in studi di estensione in aperto.

Nei bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni con asma eosinofilico refrattario severo cui mepolizumab è stato somministrato per via sottocutanea ogni 4 settimane per 52 settimane, gli eosinofili ematici si sono ridotti da una conta di media geometrica al basale alla settimana 52 di 306 (n=16) a 48 (n =15) dopo somministrazione di 40 mg (per un peso < 40 kg) e da 331 a 44 cellule / μ L (n = 10) dopo 100 mg (per un peso \geq 40 kg), una riduzione rispetto al basale del 85% e l'87%, rispettivamente. In adulti, adolescenti e bambini, questo ordine di grandezza di riduzione è stato osservato entro le 4 settimane di trattamento.

CRSwNP

Nei pazienti con CRSwNP, a seguito della somministrazione di una dose di 100 mg di mepolizumab per via sottocutanea ogni 4 settimane per 52 settimane, gli eosinofili ematici sono stati ridotti da una conta media geometrica al basale di 390 cellule/ μ L (n=206) a 60 cellule/ μ L (n=126) alla settimana 52, che corrisponde a una riduzione della media geometrica dell'83% rispetto al placebo. Questa entità di riduzione è stata osservata entro 4 settimane dall'inizio del trattamento ed è stata mantenuta per tutto il periodo di trattamento di 52 settimane.

EGPA

Nei pazienti con EGPA, dopo una dose di 300 mg somministrata per via sottocutanea ogni 4 settimane per 52 settimane, gli eosinofili ematici sono stati ridotti da una conta media geometrica al basale di 177 cellule/ μ L (n=68) a 38 cellule/ μ L (n=64) alla settimana 52. C'è stata una riduzione media geometrica dell'83% rispetto al placebo e questa entità di riduzione è stata osservata entro 4 settimane dall'inizio del trattamento.

HES

In pazienti con HES (adulti/adolescenti), dopo 300 mg di mepolizumab somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane per 32 settimane, è stata osservata una riduzione degli eosinofili nel sangue entro 2 settimane dal trattamento. Alla settimana 32, gli eosinofili del sangue sono stati ridotti da una conta media geometrica al basale di 1460 cellule/ μ L (n = 54) a 70 cellule/ μ L (n = 48) ed è stata osservata una riduzione media geometrica del 92% rispetto al placebo. Questa entità di riduzione è stata mantenuta per altre 20 settimane nei pazienti che hanno continuato il trattamento con mepolizumab nello studio di estensione in aperto.

Immunogenicità

Asma eosinofilo severo, CRSwNP, EGPA e HES

In linea con la potenziale immunogenicità di proteine e peptidi per uso terapeutico, dopo il trattamento i pazienti possono sviluppare anticorpi anti-mepolizumab. Negli studi controllati con placebo, 15/260 (6%) degli adulti e adolescenti con asma eosinofilo refrattario severo trattati con una dose da 100 mg e 6/196 (3%) degli adulti con CRSwNP trattati con una dose di 100 mg, 1/68 (<2%) degli adulti con EGPA trattati con una dose da 300 mg di mepolizumab e 1/53 (2%) di adulti e adolescenti con HES trattati con una dose da 300 mg di mepolizumab per via sottocutanea avevano anticorpi anti-mepolizumab rilevabili dopo aver ricevuto almeno una dose di mepolizumab.

Il profilo di immunogenicità di mepolizumab in pazienti con asma eosinofilo refrattario severo (n=998) trattati per una mediana di 2,8 anni (intervallo da 4 settimane a 4,5 anni) o in pazienti con HES (n=102) trattati per 20 settimane in studi di estensione in aperto è stato simile a quello osservato negli studi controllati con placebo.

In bambini di età compresa tra 6 e 11 anni con asma eosinofilo refrattario severo a seguito di somministrazione di 40 mg (per un peso < 40 kg) o di 100 mg per via sottocutanea (per un peso \geq 40 kg), 2/35 (6%) hanno mostrato anticorpi anti-mepolizumab rilevabili dopo aver ricevuto almeno una dose di mepolizumab durante la breve fase iniziale dello studio. Nessun bambino ha avuto anticorpi anti-mepolizumab rilevabili durante la fase a lungo termine dello studio. Gli anticorpi neutralizzanti sono stati individuati in un paziente adulto con asma eosinofilo refrattario severo e in nessun paziente con CRSwNP, EGPA o HES. Gli anticorpi anti-mepolizumab non hanno impattato in modo apprezzabile la farmacocinetica e la farmacodinamica di mepolizumab nella maggior parte dei pazienti e non vi era alcuna evidenza di una correlazione tra titoli anticorpali e la variazione nel livello di eosinofili nel sangue.

Efficacia clinica

Asma eosinofilo severo

L'efficacia di mepolizumab nel trattamento di un gruppo mirato di pazienti con asma eosinofilo refrattario severo è stata valutata in 3 studi clinici randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli della durata da 24 a 52 settimane, in pazienti di età pari o superiore a 12 anni. Questi pazienti includevano quelli rimasti non controllati (con almeno due riacutizzazioni gravi nei 12 mesi precedenti) con il loro attuale standard di cura, ivi incluse elevate dosi di corticosteroidi inalatori (ICS) più un trattamento (o trattamenti) di mantenimento supplementare(i), oppure pazienti dipendenti da corticosteroidi sistemici. Ulteriori trattamenti di mantenimento includevano beta₂-agonisti adrenergici a lunga durata d'azione (LABA), modificatori deileucotrieni, antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione (LAMA), teofillina, e corticosteroidi orali (OCS).

I due studi sulle riacutizzazioni MEA112997 e MEA115588 hanno arruolato un totale di 1192 pazienti, 60% donne, con età media di 49 anni (range 12-82). La percentuale di pazienti in mantenimento con OCS è stata del 31% e 24%, rispettivamente. I pazienti dovevano avere una storia di due o più riacutizzazioni gravi che avevano richiesto un trattamento con corticosteroidi per via orale o sistemica negli ultimi 12 mesi e una funzione polmonare al basale ridotta (pre-broncodilatatore FEV₁ < 80% negli adulti e < 90% negli adolescenti). Il numero medio di riacutizzazioni nell'anno precedente era 3,6 e la media del FEV₁ predetto pre-broncodilatatore era del 60%. Nel corso degli studi i pazienti hanno continuato a ricevere il proprio medicinale per l'asma.

Per lo studio MEA115575 sul risparmio di corticosteroidi orali sono stati arruolati 135 pazienti totali (55% erano donne con età media di 50 anni) che erano in trattamento quotidiano con OCS (5-35 mg al giorno), ed elevate dosi di ICS in aggiunta ad un ulteriore medicinale di mantenimento.

Studio dose ranging di efficacia MEA112997 (DREAM)

Nello studio MEA112997, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, multicentrico della durata di 52 settimane in 616 pazienti con asma eosinofilo refrattario severo, mepolizumab ha ridotto in maniera significativa le riacutizzazioni di asma clinicamente significative (definite come peggioramento dell'asma che richiede l'uso di corticosteroidi orali/sistemici e/o ospedalizzazione e/o visite al pronto soccorso) quando somministrato a dosi di 75 mg, 250 mg o 750 mg per via endovenosa rispetto al placebo (vedere Tabella 1).

Tabella 1: Frequenza delle riacutizzazioni clinicamente significative alla settimana 52 nella popolazione intent to treat

	Mepolizumab per via endovenosa			Placebo n=155
	75mg n=153	250mg n=152	750mg n=156	
Tasso/anno riacutizzazioni	1,24	1,46	1,15	2,40
Percentuale di riduzione	48%	39%	52%	
Rapporto (95% CI)	0,52 (0,39;0,69)	0,61(0,46;0,81)	0,48 (0,36;0,64)	
Valore di p	<0,001	<0,001	<0,001	-

Studio MEA115588 sulla riduzione delle riacutizzazioni (MENSA)

MEA115588 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, multicentrico che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di mepolizumab come terapia aggiuntiva in 576 pazienti con asma eosinofilo refrattario severo definita come livello di eosinofili nel sangue periferico maggiore o uguale a 150 cellule/ μ L all'inizio del trattamento oppure maggiore o uguale a 300 cellule/ μ L nei precedenti 12 mesi.

I pazienti hanno ricevuto mepolizumab 100 mg somministrato per via sottocutanea, mepolizumab 75 mg somministrato per via endovenosa, o placebo una volta ogni 4 settimane per 32 settimane. L'endpoint primario era la frequenza di riacutizzazioni d'asma clinicamente significative e la loro riduzione

statisticamente significativa ($p < 0,001$) in entrambi i bracci di trattamento con mepolizumab rispetto al placebo. La tabella 2 riporta i risultati degli endpoint primari e secondari per i pazienti trattati con mepolizumab per via sottocutanea oppure con placebo.

Tabella 2: Risultati degli endpoint primari e secondari alla settimana 32 nella popolazione intent to treat (MEA115588)

	Mepolizumab 100 mg (via sottocutanea) N= 194	Placebo N= 191
Endpoint primari		
Frequenza di riacutizzazioni clinicamente significative		
Tasso annuo di riacutizzazione	0,83	1,74
Percentuale di riduzione	53%	-
Rapporto (95% CI)	0,47 (0,35;0,64)	
Valore di p	<0,001	
Endpoint secondari		
Frequenza delle riacutizzazioni che hanno richiesto ospedalizzazioni/visite di pronto soccorso		
Tasso annuo di riacutizzazione	0,08	0,20
Percentuale di riduzione	61%	-
Rapporto (95% CI)	0,39 (0,18;0,83)	
Valore di p	0,015	
Frequenza delle riacutizzazioni che hanno richiesto ospedalizzazioni		
Tasso annuo di riacutizzazione	0,03	0,10
Percentuale di riduzione	69%	-
Rapporto (95% CI)	0,31 (0,11;0,91)	
Valore di p	0,034	
FEV₁ (mL) pre-broncodilatatore alla settimana 32		
Basale (SD)	1730 (659)	1860 (631)
Variatione media dal basale (SE)	183 (31)	86 (31)
Differenza (mepolizumab vs. placebo)	98	
95% CI	(11;184)	
Valore di p	0,028	
St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) alla settimana 32		
Basale (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Variatione media dal basale (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Differenza (mepolizumab vs. placebo)	-7,0	
95% CI	(-10,2; -3,8)	
Valore di p	<0,001	

Riduzione del tasso di riacutizzazione in base alla conta degli eosinofili nel sangue al basale

La tabella 3 mostra i risultati di una analisi combinata dei due studi di riacutizzazione (MEA112997 e MEA115588) in base alla conta degli eosinofili nel sangue al basale. Il tasso di riacutizzazione nel braccio

placebo aumenta con l'incremento della conta degli eosinofili nel sangue al basale. Il tasso di riduzione con mepolizumab era maggiore nei pazienti con livelli ematici di eosinofili più alti.

Tabella 3: Analisi combinata del tasso di riacutizzazioni clinicamente significative in base alla conta degli eosinofili nel sangue al basale in pazienti con asma eosinofilico refrattario severo

	Mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC N=538	Placebo N=346
MEA112997+MEA115588		
<150 cellule/μL		
n	123	66
Tasso annuo di riacutizzazione	1,16	1,73
Mepolizumab vs. placebo		
Rapporto (95% CI)	0,67 (0,46;0,98)	---
da 150 a <300 cellule/μL		
n	139	86
Tasso annuo di riacutizzazione	1,01	1,41
Mepolizumab vs. placebo		
Rapporto (95% CI)	0,72 (0,47;1,10)	---
da 300 a <500 cellule/μL		
n	109	76
Tasso annuo di riacutizzazione	1,02	1,64
Mepolizumab vs. placebo		
Rapporto (95% CI)	0,62 (0,41; 0,93)	---
\geq500 cellule/μL		
n	162	116
Tasso annuo di riacutizzazione	0,67	2,49
Mepolizumab vs. placebo		
Rapporto (95% CI)	0,27 (0,19;0,37)	---

Studio MEA 115575 (SIRIUS) sulla riduzione dei corticosteroidi orali

Lo studio MEA115575 ha valutato l'effetto di mepolizumab 100 mg somministrato per via sottocutanea sulla riduzione della necessità di mantenere i corticosteroidi orali (OCS) mantenendo il controllo dell'asma nei soggetti con asma eosinofilico refrattario- severo. I pazienti avevano una conta degli eosinofili nel sangue \geq 150/ μ L al basale o una conta di \geq 300/ μ L nei 12 mesi precedenti allo screening.

Durante il periodo di trattamento ai pazienti sono stati somministrati mepolizumab o placebo una volta ogni 4 settimane. Durante lo studio i pazienti hanno continuato a ricevere il consueto medicinale per l'asma con l'eccezione della loro dose di OCS che è stata ridotta ogni 4 settimane durante la fase di riduzione degli OCS (settimane 4-20), purchè il controllo dell'asma fosse mantenuto.

In totale sono stati arruolati 135 pazienti: l'età media era di 50 anni, il 55% era di sesso femminile, il 48% era in trattamento con steroidi per via orale da almeno 5 anni. La dose equivalente media di prednisone al basale era pari a circa 13 mg al giorno.

L'endpoint primario era la riduzione percentuale della dose giornaliera di OCS (settimane 20-24), pur mantenendo il controllo dell'asma secondo categorie definite di riduzione della dose (vedere Tabella 4). Le categorie predefinite includevano la percentuale di riduzione in un intervallo dal 90 al 100% di riduzione, fino a nessuna riduzione della dose di prednisone dalla fine della fase di ottimizzazione. Il confronto tra mepolizumab e placebo è stato statisticamente significativo ($p=0,008$).

Tabella 4: Risultati degli endpoint primari e secondari nello studio MEA115575

	Popolazione ITT	
	Mepolizumab 100 mg (via sottocutanea) N= 69	Placebo N= 66
Endpoint primari		
Percentuale di riduzione degli OCS rispetto al basale (settimane 20-24)		
90% - 100%	16 (23%)	7(11%)
75% - <90%	12 (17%)	5 (8%)
50% - <75%	9 (13%)	10 (15%)
>0% - <50%	7 (10%)	7(11%)
Nessuna diminuzione degli OCS/mancanza di controllo dell'asma/sospensione del trattamento	25 (36%)	37 (56%)
Odds ratio (95% CI)	2,39 (1,25; 4,56)	
Valore di p	0,008	
Endpoint secondari (settimane 20-24)		
Riduzione della dose giornaliera di OCS a 0 mg/die	10 (14%)	5 (8%)
Odds ratio (95% CI)	1,67 (0,49;5,75)	
Valore di p	0,414	
Riduzione della dose giornaliera di OCS a ≤5mg/die	37 (54%)	21 (32%)
Odds ratio (95% CI)	2,45 (1,12;5,37)	
Valore di p	0,025	
Riduzione mediana della dose giornaliera di OCS rispetto al basale (95% CI)	50,0 (20,0;75,0)	0,0 (-20,0;33,3)
Differenzamediana (95% CI)	-30,0 (-66,7;0,0)	
Valore di p	0,007	

Studi di estensione in aperto in asma eosinofilo refrattario severo MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) e 201312 (COSMEX)

Il profilo di efficacia a lungo termine di mepolizumab nei pazienti con asma eosinofilo refrattario severo (n=998) trattati per una mediana di 2,8 anni (intervallo da 4 settimane a 4,5 anni) in studi di estensione in aperto MEA115666, MEA115661 e 201312 è stato generalmente coerente con i 3 studi controllati con placebo.

Rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP)

Lo studio 205687 (SYNAPSE) è stato uno studio di 52 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha valutato 407 pazienti di età pari o superiore a 18 anni con CRSwNP. I pazienti arruolati nello studio dovevano avere un punteggio VAS (Visual Analogue Scale) dei sintomi di ostruzione nasale di >5 su un punteggio massimo di 10, un punteggio complessivo dei sintomi VAS >7 su un punteggio massimo di 10 e un punteggio endoscopico bilaterale dei polipi nasali (NP) ≥5 su un punteggio massimo di 8 (con un punteggio minimo di 2 in ciascuna cavità nasale). I pazienti dovevano anche aver avuto una storia di almeno un precedente intervento chirurgico per polipi nasali nei precedenti 10 anni.

Le caratteristiche basali chiave includevano il punteggio totale NP endoscopico medio (SD) 5,5 (1,29), il punteggio VAS di ostruzione nasale medio (SD) 9,0 (0,83), il punteggio VAS complessivo dei sintomi medio (SD) 9,1 (0,74), il punteggio VAS di perdita dell'olfatto medio (SD) 9,7 (0,72) e il punteggio Sino-

Nasal Outcome Test (SNOT-22) medio (SD) 64,1 (18,32). La media geometrica degli eosinofili era di 390 cellule/mcL (95% CI: 360, 420). Inoltre, il 27% dei pazienti aveva una malattia respiratoria esacerbata dall'aspirina (AERD) e il 48% dei pazienti aveva assunto almeno 1 ciclo di OCS per CRSwNP negli ultimi 12 mesi.

I pazienti hanno ricevuto una dose di 100 mg di mepolizumab o placebo, somministrata per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane in aggiunta alla terapia di base con corticosteroidi intranasali.

Gli endpoint co-primari erano la variazione rispetto al basale del punteggio NP endoscopico totale alla settimana 52 e la variazione rispetto al basale del punteggio VAS medio di ostruzione nasale durante le settimane 49-52. L'endpoint secondario chiave era il tempo al primo intervento chirurgico NP fino alla settimana 52 (la chirurgia era definita come qualsiasi procedura che coinvolgeva strumenti che comportavano incisione e rimozione di tessuto [ad esempio polipectomia] nella cavità nasale). I pazienti che hanno ricevuto mepolizumab hanno avuto miglioramenti significativamente maggiori (diminuzioni) nel punteggio NP endoscopico totale alla settimana 52 e nel punteggio VAS dell'ostruzione nasale durante le settimane 49-52 rispetto al placebo, e tutti gli endpoint secondari erano statisticamente significativi a favore di mepolizumab (vedere Tabella 5 e Figura 1).

Tabella 5: Riepilogo dei risultati per gli endpoint primari e secondari (popolazione intention to treat)

	Placebo (N=201)	Mepolizumab 100 mg SC (N=206)
Endpoint co-primari		
Punteggio totale endoscopico alla settimana 52^a		
Punteggio mediano al basale (min, max)	6,0 (0, 8)	5,0 (2, 8)
Variazione mediana rispetto al basale	0,0	-1,0
Valore di p ^b		<0,001
Differenza nelle mediane (95% IC) ^c		-0,73 (-1,11, - 0,34)
≥1-punto di miglioramento, n (%)	57 (28)	104 (50)
≥2-punti di miglioramento, n (%)	26 (13)	74 (36)
Punteggio VAS di ostruzione nasale (settimane da 49 a 52)^a		
Punteggio medio al basale (min, max)	9,14 (5,31, 10,00)	9,01 (6,54, 10,00)
Variazione mediana rispetto al basale	-0,82	-4,41
Valore di p ^b		<0,001
Differenza nelle mediane (95% IC) ^c		-3,14 (-4,09, -2,18)
>1-punto di miglioramento, n (%)	100 (50)	146 (71)
≥3-punti di miglioramento, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)
Endpoint secondari chiave		
Tempo al primo intervento chirurgico per polipi nasali		
Soggetti sottoposti a chirurgia	46 (23)	18 (9)
Hazard ratio (Mepolizumab/Placebo) (95% IC) ^e		0.43 (0.25, 0.76)
Valore di p ^c		0.003
Altri endpoint secondari		
Punteggio VAS complessivo (Settimane 49-52)^a		
Punteggio medio al basale (min, max)	9,20 (7,21, 10,00)	9,12 (7,17, 10,00)
Variazione mediana rispetto al basale	-0,90	-4,48
Valore di p ^b		<0,001
Differenza nelle mediane (95% IC) ^c		-3,18 (-4,10, -2,26)
≥2.5-punti di miglioramento (%) ^f	40	64
Punteggio totale SNOT-22 alla settimana 52^{a, g}		
n	198	205
Punteggio medio al basale (min, max)	64,0 (19, 110)	64,0 (17, 105)
Variazione mediana rispetto al basale	-14,0	-30,0
Valore di p ^b		<0,001
Differenza nelle mediane (95% IC) ^c		-16,49 (-23,57, -9,42)

≥28-punti di miglioramento (%) ^f	32	54
Pazienti che richiedono corticosteroidi sistemici per polipi nasali fino alla Settimana 52		
Numero di pazienti con ≥1 ciclo	74 (37)	52 (25)
Odds Ratio rispetto a Placebo (95% CI) ^h		0,58 (0,36, 0,92)
p-value ^h		0,020
Punteggio VAS composito - sintomi nasali (settimane 49-52)^{a, i}		
Punteggio medio al basale (min, max)	9,18 (6,03, 10,00)	9,11 (4,91, 10,00)
Variazione mediana rispetto al basale	-0,89	-3,96
Valore di p ^b		<0,001
Differenza nelle mediane (95% IC) ^c		-2,68 (-3,44, -1,91)
≥2-punti di miglioramento (%) ^f	40	66
Punteggio VAS perdita dell'olfatto (settimane 49-52)^a		
Punteggio medio al basale (min, max)	9,97 (6,69, 10,00)	9,97 (0,94, 10,00)
Variazione mediana rispetto al basale	0,00	-0,53
Valore di p ^b		<0,001
Differenza nelle mediane (95% IC) ^c		-0,37 (-0,65, -0,08)
>=3-punti di miglioramento (%) ^f	19	36

^a Ai pazienti con chirurgia nasale/sinuplastica prima della visita è stato assegnato il punteggio peggiore osservato prima della chirurgia nasale/sinuplastica. A coloro che si sono ritirati dallo studio senza chirurgia nasale/sinuplastica è stato assegnato il loro peggior punteggio osservato prima del ritiro dallo studio.

^b Basato sul test di Wilcoxon rank-sum.

^c Regressione quantile con covariate del gruppo di trattamento, regione geografica, punteggio basale e conta degli eosinofili ematici in base logaritmica (log(e)) al basale.

^d Un miglioramento di tre punti del punteggio VAS dell'ostruzione nasale è stato identificato come un cambiamento significativo di questo parametro riferito al paziente.

^e Stimato da un modello di rischi proporzionali di Cox con covariate del gruppo di trattamento, regione geografica, punteggio endoscopico totale al basale (lettura centralizzata), punteggio VAS per l'ostruzione nasale al basale, conta degli eosinofili ematici al basale su base logaritmica (log(e)) e numero di interventi chirurgici precedenti (1, 2, >2 come ordinale).

^f La soglia di miglioramento è stata identificata come un cambiamento significativo di questo parametro riferito al paziente.

^g Miglioramento osservato in tutti e 6 i domini dei sintomi e dell'impatto associati al CRSwNP.

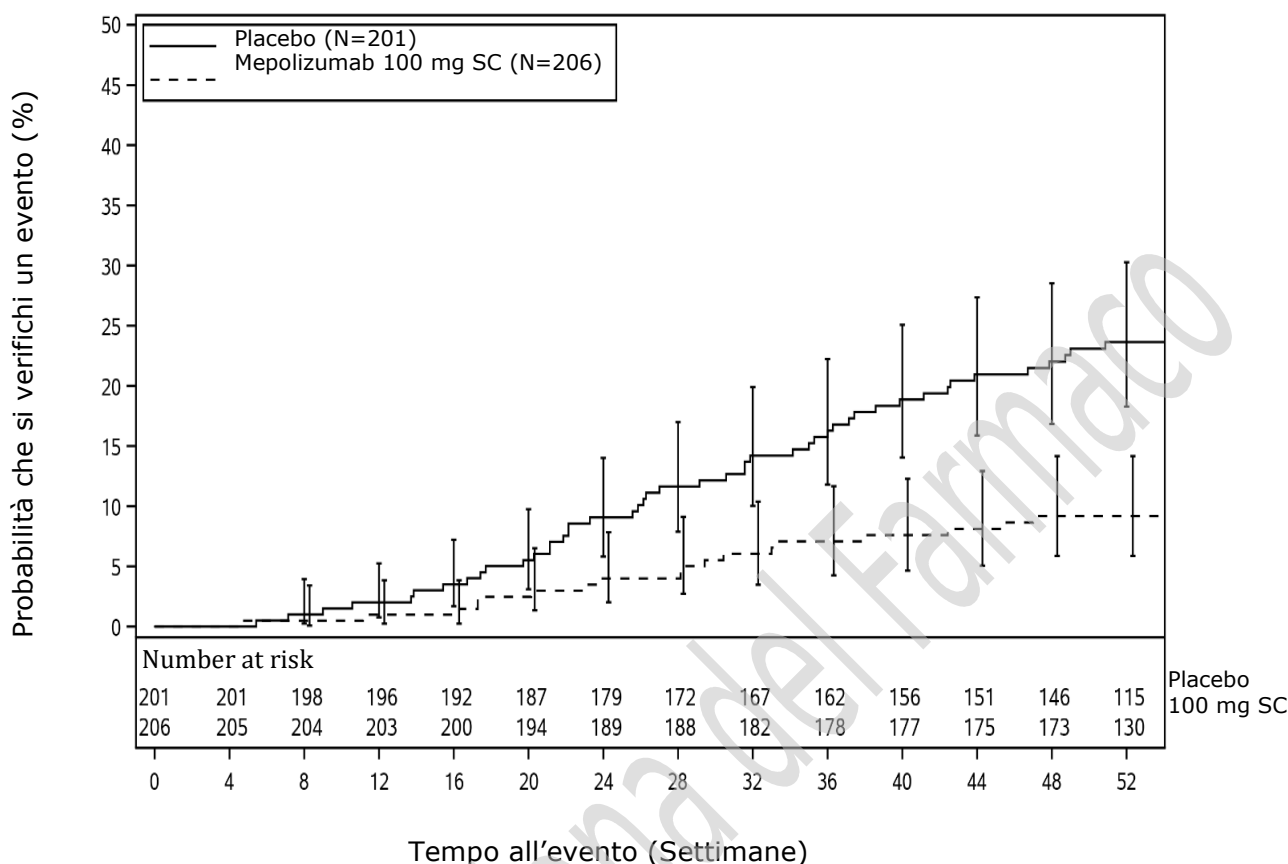
^h Analizzato utilizzando il modello di regressione logistica con covariate del gruppo di trattamento, regione geografica, numero di cicli OCS per NP negli ultimi 12 mesi (0, 1, >1 come ordinale), punteggio totale dei polipi nasali endoscopici al basale (lettura centrale), punteggio VAS di ostruzione nasale al basale e conteggio degli eosinofili ematici su base logaritmica (log(e)).

ⁱ Punteggio VAS composito di ostruzione nasale, secrezione nasale, muco in gola e perdita dell'olfatto.

Tempo al primo intervento chirurgico per poliposi nasale (NP)

Durante il periodo di trattamento di 52 settimane, i pazienti nel gruppo mepolizumab avevano una probabilità inferiore di sottoporsi a chirurgia NP rispetto ai pazienti del gruppo placebo. Il rischio di intervento chirurgico durante il periodo di trattamento è stato significativamente inferiore del 57% per i pazienti trattati con mepolizumab rispetto al placebo (Hazard Ratio: 0,43; IC 95% 0,25, 0,76; p=0,003).

Figura 1: Curva di Kaplan Meier per il tempo al primo intervento chirurgico per polipi nasali



Un'analisi post-hoc della percentuale di pazienti con intervento chirurgico ha mostrato una riduzione del 61% delle probabilità di intervento chirurgico rispetto al placebo (OR: 0,39, IC 95%: 0,21, 0,72; p = 0,003).

Pazienti con CRSwNP con co-morbidità asma

In 289 (71%) pazienti con co-morbidità asma, analisi pre-specificate hanno mostrato miglioramenti negli endpoint co-primari coerenti con quelli osservati nella popolazione complessiva nei pazienti che hanno ricevuto mepolizumab 100 mg rispetto al placebo. Inoltre, in questi pazienti, c'è stato un miglioramento superiore rispetto al basale alla settimana 52 del controllo dell'asma misurato attraverso il questionario di controllo dell'asma (ACQ 5) per mepolizumab 100 mg rispetto al placebo (variazione mediana [Q1, Q3] di -0,80 [-2,20, 0,00] e 0,00 [-1,10, 0,20], rispettivamente).

Granulomatosi eosinofilica con poliangite (EGPA)

MEA115921 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 52 settimane, che ha valutato 136 pazienti adulti con EGPA, che avevano una storia di malattia recidivante o refrattaria, e che erano in terapia stabile con corticosteroidi orali (OCS; da $\geq 7,5$ a ≤ 50 mg/giorno prednisolone/prednisone), con o senza terapia immunosoppressiva stabile (esclusa ciclofosfamide). Durante lo studio era consentito l'uso di un'ulteriore terapia standard di cura come trattamento di fondo. Il 53% (n=72) era anche in terapia immunosoppressiva stabile concomitante. I pazienti con EGPA con compromissione d'organo o a rischio di vita sono stati esclusi dallo studio MEA115921.

I pazienti hanno ricevuto una dose di 300 mg di mepolizumab o placebo somministrato per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane in aggiunta al prednisolone/prednisone di fondo con o senza terapia immunosoppressiva. La dose di OCS è stata ridotta a discrezione dello sperimentatore.

Remissione

Gli endpoint co-primari erano la durata totale della remissione, definita come un Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) =0 più una dose di prednisolone/prednisone ≤ 4 mg al giorno, e la percentuale di pazienti in remissione sia a 36 che a 48 settimane di trattamento. BVAS=0 rappresenta l'assenza di vasculite attiva.

Rispetto al placebo, i pazienti che hanno ricevuto mepolizumab 300 mg hanno maturato un tempo in remissione significativamente maggiore. Inoltre, rispetto al placebo, una proporzione significativamente maggiore di pazienti che ricevevano mepolizumab 300 mg ha raggiunto la remissione sia alla settimana 36 che alla settimana 48 (Tabella 6).

Per entrambi gli endpoint co-primari, rispetto al placebo, l'effetto benefico osservato dopo il trattamento con mepolizumab 300 mg era presente indipendentemente dal fatto che i pazienti ricevessero una terapia immunosoppressiva in aggiunta ai corticosteroidi di fondo.

Utilizzando la definizione di remissione dell'endpoint secondario BVAS=0 più prednisolone/prednisone $\leq 7,5$ mg/giorno, i pazienti che ricevevano mepolizumab 300 mg hanno anche maturato un tempo in remissione significativamente maggiore ($p < 0,001$), e una percentuale maggiore di pazienti era in remissione sia alla settimana 36 che alla settimana 48 ($p < 0,001$), rispetto al placebo.

Tabella 6: Analisi degli Endpoint Co-Primari

	Numero (%) di pazienti	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg N=68
Durata della remissione maturata su 52 settimane		
0	55 (81)	32 (47)
Da >0 a <12 settimane	8 (12)	8 (12)
Da 12 a <24 settimane	3 (4)	9 (13)
Da 24 a <36 settimane	0	10 (15)
≥ 36 settimane	2 (3)	9 (13)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)		5,91
95% IC	---	2,68, 13,03
Valore di p	---	<0.001
Pazienti in remissione alle Settimane 36 e 48	2 (3)	22 (32)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)		16,74
95% IC	---	3,61, 77,56
Valore di p	---	<0,001

Un odds ratio >1 favorisce il mepolizumab. Remissione: BVAS=0 e dose OCS ≤ 4 mg/giorno.

Recidiva

Rispetto al placebo, il tempo alla prima recidiva era significativamente più lungo per i pazienti che ricevevano mepolizumab 300 mg ($p < 0,001$). Inoltre, i pazienti che ricevevano mepolizumab avevano una riduzione del 50% del tasso di recidiva annuale rispetto al placebo: 1,14 vs 2,27, rispettivamente.

Riduzione dei corticosteroidi orali

I pazienti trattati con mepolizumab hanno avuto una media giornaliera di OCS significativamente più bassa durante le settimane 48-52 rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo. Durante le Settimane 48-52, il 59% e il 44% dei pazienti trattati con mepolizumab hanno raggiunto una dose media giornaliera di OCS di $\leq 7,5$ mg e ≤ 4 mg rispettivamente rispetto al 33% e al 7% nel gruppo placebo. Il 18% dei pazienti nel gruppo mepolizumab è stato in grado di interrompere completamente l'OCS rispetto al 3% del gruppo placebo.

Questionario sul controllo dell'asma - 6 (ACQ-6)

I pazienti trattati con mepolizumab hanno avuto miglioramenti significativi nel punteggio medio ACQ-6 durante le Settimane 49-52 rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo

Sindrome ipereosinofila (HES)

Lo studio 200622 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di 32 settimane che ha valutato 108 pazienti ≥ 12 anni con HES. I pazienti hanno ricevuto 300 mg di mepolizumab o placebo somministrato per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane mentre continuavano la terapia per HES. Nello studio 200622, la terapia HES includeva ma non era limitata a OCS, terapia immunosoppressiva, terapia citotossica o altre terapie sintomatiche associate a HES come l'omeprazolo. I pazienti che entravano nello studio avevano sperimentato almeno due riacutizzazioni di HES negli ultimi 12 mesi e avevano una conta degli eosinofili nel sangue ≥ 1000 cellule/ μL durante lo screening. I pazienti che erano positivi per la chinasi di fusione FIP1L1-PDGFR α sono stati esclusi dallo studio. L'endpoint primario dello studio 200622 era la percentuale di pazienti che hanno manifestato una riacutizzazione dell'HES durante il periodo di trattamento di 32 settimane. Una riacutizzazione della HES è stata definita come peggioramento dei segni e dei sintomi clinici della HES con conseguente necessità di aumentare l'OCS o aumentare/aggiungere terapia citotossica o immunosoppressiva per la HES o di ricevere OCS in cieco a causa dell'aumento degli eosinofili del sangue (in ≥ 2 occasioni). L'analisi primaria ha confrontato i pazienti che hanno manifestato una riacutizzazione dell'HES o si sono ritirati dallo studio nei gruppi di trattamento con mepolizumab e placebo. Durante il periodo di trattamento di 32 settimane, il 50% in meno di pazienti ha manifestato una riacutizzazione della HES o si è ritirato dallo studio quando trattati con 300 mg di mepolizumab rispetto al placebo; 28% contro 56% rispettivamente (OR 0,28, IC 95%: 0,12, 0,64) (vedi Tabella 7). Gli endpoint secondari erano il tempo alla prima riacutizzazione della HES, la percentuale di pazienti che hanno manifestato una riacutizzazione della HES durante la settimana 20 fino alla settimana 32, il tasso di riacutizzazioni della HES e il cambiamento rispetto al basale nella severità dell'affaticamento. Tutti gli endpoint secondari erano statisticamente significativi e fornivano supporto per l'endpoint primario (vedere Figura 2 e Tabella 8).

Tabella 7: Risultati dell'endpoint primario/analisi nella popolazione Intent to Treat (Studio 200622)

	Mepolizumab 300 mg N= 54	Placebo N= 54
Proporzione di pazienti che hanno avuto una riacutizzazione della HES		
Pazienti con ≥ 1 riacutizzazione HES o che si sono ritirati dallo studio (%)	15 (28)	30 (56)
Pazienti con ≥ 1 riacutizzazione HES (%)	14 (26)	28 (52)
Pazienti senza riacutizzazione che si sono ritirati (%)	1 (2)	2 (4)
Odds ratio (95% IC)	0,28 (0,12, 0,64)	
CMH valore di p	0,002	

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

Tempo alla prima riacutizzazione

I pazienti che hanno ricevuto 300 mg di mepolizumab hanno avuto un aumento significativo del tempo alla prima riacutizzazione della HES rispetto al placebo. Il rischio della prima riacutizzazione della HES durante il periodo di trattamento è stato del 66 % più basso per i pazienti trattati con mepolizumab rispetto al placebo (Hazard Ratio: 0,34; IC 95 % 0,18, 0,67; p=0,002).

Figura 2: Curva di Kaplan Meier per il tempo alla prima riacutizzazione della HES

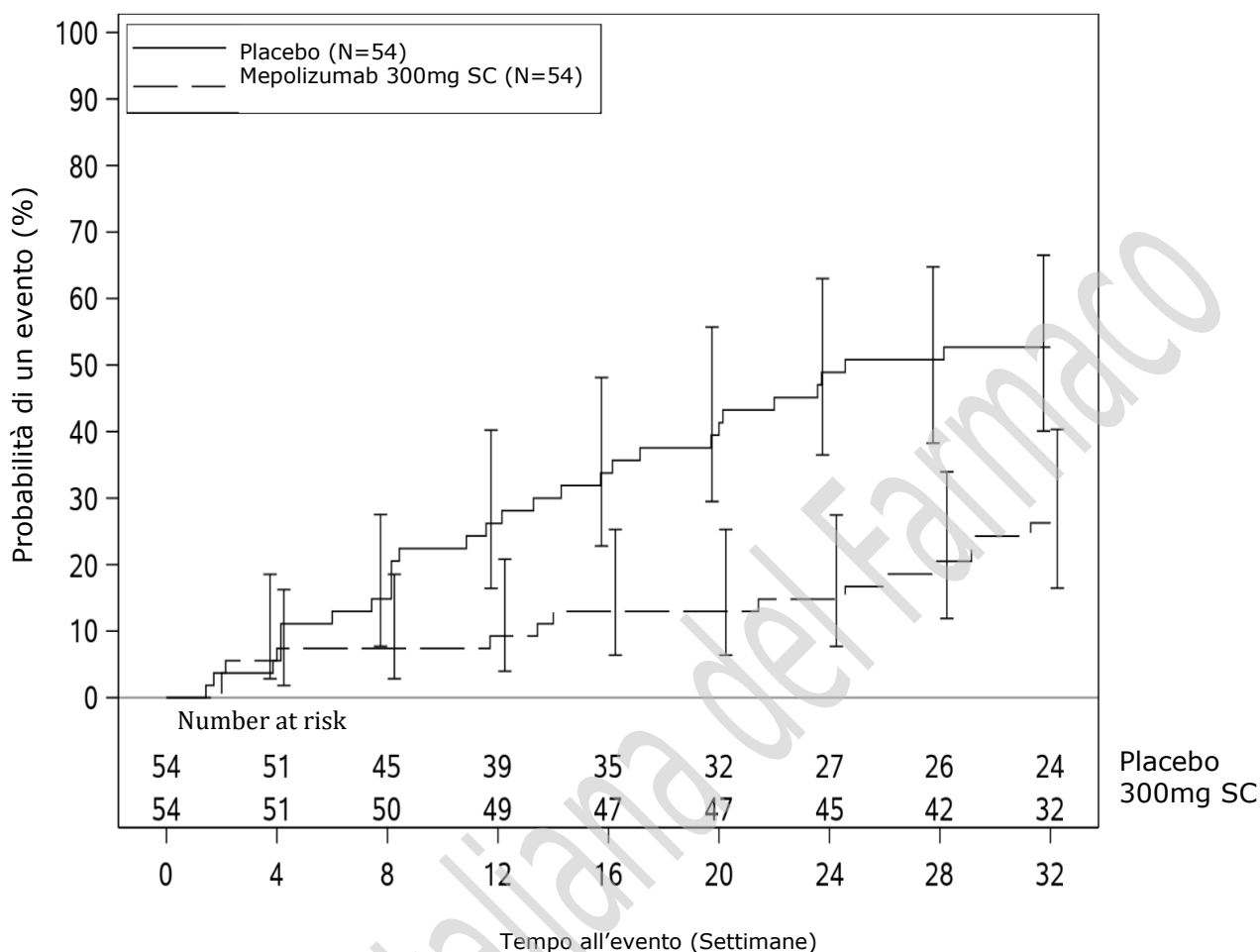


Tabella 8: Risultati di altri endpoint secondari nella popolazione Intent to Treat (Studio 200622)

	Mepolizumab 300 mg N= 54	Placebo N= 54
Riacutizzazioni della HES durante la settimana 20 e fino alla settimana 32 compresa		
Pazienti con ≥ 1 riacutizzazione HES o che si sono ritirati dallo studio (%)	9 (17)	19 (35)
Odds ratio (95% IC)	0,33 (0,13, 0,85)	
CMH valore di p	0,02	
Tasso di riacutizzazioni della HES		
Tasso medio stimato/anno	0,50	1,46
Rate ratio (95% IC) ^a	0,34 (0,19, 0,63)	
Wilcoxon Rank Sum Test valore di p	0,002	
Variatione rispetto al basale della severità dell'affaticamento in base al Brief Fatigue Inventory (BFI) Item 3 (peggior livello di affaticamento nelle ultime 24 ore) alla settimana 32^b		

Variazione mediana del BFI item 3	-0,66	0,32
Confronto (mepolizumab vs. placebo) Wilcoxon Rank Sum Test valore di p	0,036	

^a Rate ratio <1 favorisce mepolizumab.

^b pazienti con dati mancanti inclusi con il peggior valore osservato. Scala BFI item 3: da 0 = nessun affaticamento a 10 = affaticamento massimo

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Estensione in aperto (OLE)

Lo studio 205203 era l'estensione in aperto di 20 settimane dello Studio 200622. La terapia per la HES è stata adattata in base allo standard di cura locale mantenendo il trattamento con mepolizumab a partire dalla Settimana 4. In questo studio l'effetto del trattamento con mepolizumab sulla riduzione delle riacutizzazioni della HES riportate durante lo studio 200622 è stato mantenuto per i pazienti che hanno continuato il trattamento con mepolizumab nello studio 205203, in cui il 94% (47/50) dei pazienti non ha manifestato una riacutizzazione. Nei 72 pazienti che hanno richiesto OCS durante le Settimane da 0 a 4 dell'OLE, il 28% dei pazienti ha ottenuto una riduzione media giornaliera della dose di OCS di $\geq 50\%$ durante le Settimane da 16 a 20.

Popolazione pediatrica

Asma eosinofilo refrattario severo

Nello studio MEA115588 e nello studio in doppio cieco controllato con placebo 200862, sono stati arruolati 34 adolescenti (dai 12 ai 17 anni di età). Di questi 34 soggetti: 12 hanno ricevuto placebo, 9 hanno ricevuto mepolizumab 75 mg per via endovenosa, e 13 hanno ricevuto 100 mg per via sottocutanea.

In un'analisi combinata di questi studi un 40% di riduzione nelle riacutizzazioni clinicamente significative è stato osservato negli adolescenti a seguito di trattamento con mepolizumab in confronto a placebo (rate ratio 0.60; 95% IC: 0.17, 2.10).

Granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA)

Non sono disponibili dati clinici nei bambini e adolescenti dai 6 ai 17 anni.

HES

Quattro adolescenti (da 12 a 17 anni) sono stati arruolati nello studio 200622; un adolescente ha ricevuto mepolizumab 300 mg e 3 adolescenti hanno ricevuto placebo per 32 settimane. L'adolescente trattato con mepolizumab nello Studio 200622 di 32 settimane non ha avuto una riacutizzazione di HES. Tutti e 4 gli adolescenti hanno completato lo studio 200622 e continuato in uno studio di estensione in aperto di 20 settimane 205203 in cui uno dei 4 adolescenti ha sperimentato una riacutizzazione della HES.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

A seguito di somministrazione per via sottocutanea nei pazienti con asma e CRSwNP, mepolizumab ha manifestato una farmacocinetica all'incirca proporzionale alla dose in un intervallo di dosi da 12,5 mg a 250 mg.

La somministrazione sottocutanea di mepolizumab 300 mg ha avuto circa tre volte l'esposizione sistemica di mepolizumab 100 mg.

Assorbimento

In seguito a somministrazione sottocutanea in soggetti sani o nei pazienti con asma, mepolizumab è stato assorbito lentamente, con un tempo mediano per raggiungere la concentrazione plasmatica massima (T_{max}) che va da 4 a 8 giorni.

A seguito ad una singola somministrazione sottocutanea nell'addome, coscia o braccio di soggetti sani, la biodisponibilità assoluta di mepolizumab era del 64%, 71% e 75%, rispettivamente. In pazienti con asma la biodisponibilità assoluta di mepolizumab somministrato per via sottocutanea nel braccio variava da 74% a 80%. In seguito a somministrazione sottocutanea ripetuta ogni 4 settimane, c'è un accumulo di circa il doppio allo steady state.

Distribuzione

In seguito ad una singola somministrazione per via endovenosa a pazienti con asma, mepolizumab si distribuisce con un volume medio di distribuzione di 55-85 mL/kg.

Biotrasformazione

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato degradato dagli enzimi proteolitici che sono ampiamente distribuiti nel corpo e non limitati al tessuto epatico.

Eliminazione

In seguito ad una singola somministrazione per via endovenosa a pazienti con asma, la clearance sistemica media (CL) variava da 1,9 a 3,3 mL/giorno/kg, con un'emivita media terminale di circa 20 giorni. Dopo la somministrazione sottocutanea di mepolizumab l'emivita terminale media ($t_{1/2}$) variava da 16 a 22 giorni. In un'analisi farmacocinetica di popolazione la clearance sistemica di mepolizumab era di 3,1 mL/giorno/kg.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Sono disponibili dati limitati di farmacocinetica nei pazienti anziani (≥ 65 anni) in tutti gli studi clinici (N=90). Tuttavia, nell'analisi farmacocinetica di popolazione non c'erano indicazioni di un effetto dovuto all'età sulla farmacocinetica di mepolizumab in un intervallo di età dai 12 agli 82 anni.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi formali per studiare l'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di mepolizumab. Sulla base di analisi di farmacocinetica di popolazione, non è necessario alcun aggiustamento posologico nei pazienti con clearance della creatinina i cui valori siano tra 50 e 80 mL/min. Sono disponibili dati limitati nei pazienti con valori di clearance della creatinina < 50 mL/min.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali per studiare l'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di mepolizumab. Poiché mepolizumab viene degradato da enzimi proteolitici ampiamente distribuiti, non limitati al tessuto epatico, non è atteso che le modificazioni della funzionalità epatica abbiano alcun effetto sull'eliminazione di mepolizumab.

Popolazione pediatrica

Asma eosinofilo severo e HES

Nella popolazione pediatrica sono disponibili dati limitati di farmacocinetica (59 pazienti con esofagite eosinofila, 55 pazienti con asma eosinofilo refrattario severo e un paziente con HES). La farmacocinetica

di mepolizumab per via endovenosa è stata valutata da analisi farmacocinetiche di popolazione in uno studio pediatrico condotto in pazienti di età compresa tra 2 e 17 anni con esofagite eosinofila. La farmacocinetica pediatrica era ampiamente prevedibile in base a quella degli adulti, dopo aver tenuto conto del peso corporeo. La farmacocinetica di mepolizumab in pazienti adolescenti con asma eosinofilo refrattario severo inclusi negli studi di fase 3 è stata coerente con quella degli adulti (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica pediatrica in seguito a somministrazione sottocutanea in pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni con asma eosinofilo refrattario severo è stata studiata in uno studio in aperto, non controllato, della durata di 12 settimane.

La farmacocinetica nella popolazione pediatrica era ampiamente comparabile con quella osservata negli adulti e negli adolescenti, avendo tenuto conto del peso corporeo e della biodisponibilità. La biodisponibilità assoluta per via sottocutanea appare completa in confronto a quella osservata negli adulti e negli adolescenti, che è del 76%. L'esposizione a seguito di somministrazione sottocutanea di 40 mg (per un peso <40 kg) o di 100 mg (per un peso ≥ 40 kg) è stata di 1,32 e 1,97 volte quella osservata negli adulti con 100 mg.

La ricerca di un regime sottocutaneo di 40 mg somministrati ogni 4 settimane nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni in un range ampio di peso corporeo compreso tra 15 e 70 kg con modellizzazione di PK e simulazione predice che l'esposizione a questo regime di dosaggio rimarrebbe in media entro il 38% degli adulti che hanno ricevuto 100 mg. Questo regime di dosaggio è considerato accettabile dato l'alto indice terapeutico di mepolizumab.

EGPA

La farmacocinetica di mepolizumab nei bambini (da 6 a 17 anni) con EGPA è stata predetta mediante modellizzazione e simulazione di dati, sulla base della farmacocinetica in altre malattie eosinofiliche, e ci si aspetta che sia coerente con quella osservata nei bambini con asma eosinofilo severo. La posologia raccomandata nei bambini da 6 a 11 anni in un intervallo di peso ampio di 15-70 kg predice che l'esposizione rimanga in media entro il 26% degli adulti che hanno ricevuto 300 mg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Poiché mepolizumab è un anticorpo monoclonale, non sono stati condotti studi sulla genotossicità o cancerogenicità.

Tossicologia e/o farmacologia animale

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza o degli studi di tossicità a dosi ripetute nelle scimmie. La somministrazione endovenosa e sottocutanea alle scimmie è stata associata ad una riduzione nella conta degli eosinofili periferici e del polmone, con nessun rilievo tossicologico.

Si ritiene che gli eosinofili siano associati alla risposta immunitaria ad alcune infezioni sostenute da parassiti. Studi condotti nei topi trattati con anticorpi anti IL-5 o geneticamente carenti di IL-5 o eosinofili non hanno mostrato una riduzione della capacità di eliminare infezioni parassitarie.

La rilevanza di questi risultati per l'uomo non è nota.

Fertilità

In uno studio di fertilità e di tossicità riproduttiva generale nei topi eseguito con un anticorpo analogo che inibisce la IL-5 nei topi non è stata osservata alcuna compromissione della fertilità. Questo studio non ha compreso la discendenza o una valutazione funzionale della discendenza.

Gravidanza

Nelle scimmie mepolizumab non ha avuto alcun effetto sulla gravidanza o sullo sviluppo embrionale/fetale e post-natale della progenie (compresa la funzione immununitaria).

Non sono stati eseguiti esami per le malformazioni scheletriche o interne. I dati nelle scimmie cynomolgus dimostrano che mepolizumab attraversa la placenta. Le concentrazioni di mepolizumab erano circa 1,2-2,4 volte superiori nei cuccioli rispetto alle madri per diversi mesi dopo il parto e non hanno influenzato il sistema immunitario dei bambini.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Sodio fosfato dibasico eptaidrato
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

4 anni

Dopo ricostituzione

La stabilità chimica e fisica del prodotto medicinale ricostituito è stata dimostrata per 8 ore se conservato al di sotto di 30°C.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 25°C.
Non congelare.
Tenere la fiala nell'imballaggio esterno per proteggere dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Fiala di vetro tipo I da 10 mL trasparente, incolore, con tappo di gomma bromobutilica e una ghiera in alluminio con capsula di chiusura a strappo di plastica contenente 100 mg di polvere per soluzione iniettabile.

Confezioni:
1 fiala
Confezione multipla che contiene 3 (3 confezioni da 1) fiale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La ricostituzione deve essere effettuata in condizioni di asepsi.

Istruzioni per la ricostituzione per ogni fiala

1. **Ricostituire il contenuto della fiala con 1,2 mL di acqua per preparazioni iniettabili** preferibilmente utilizzando una siringa da 2 a 3 mL e un ago di calibro 21. Il flusso di acqua sterile deve essere diretto verticalmente sul centro del composto liofilizzato. Lasciare che la fiala riposi a temperatura ambiente durante la ricostituzione, agitando delicatamente la fiala per 10 secondi con movimento circolare a intervalli di 15 secondi fino a quando la polvere è sciolta.

*Nota: la soluzione ricostituita **non deve essere agitata** durante la procedura poiché questo potrebbe portare alla formazione di schiuma o a precipitazione. Generalmente la ricostituzione è completa entro i 5 minuti successivi all'aggiunta di acqua sterile, ma potrebbe richiedere più tempo.*

2. Se per ricostituire Nucala viene utilizzato un dispositivo meccanico per la ricostituzione (swirler), la ricostituzione può essere ottenuta agitando a 450 rpm per non più di 10 minuti. In alternativa è accettabile una velocità di rotazione a 1000 rpm per non più di 5 minuti.
3. Dopo la ricostituzione, Nucala deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso per valutare la presenza di particelle e la limpidezza. La soluzione deve essere da limpida ad opalescente, da incolore da giallo pallido a marrone pallido, priva di particelle visibili. Tuttavia sono previste ed accettabili piccole bolle d'aria. Se restano delle particelle in soluzione o se la soluzione appare torbida o lattescente, la soluzione non deve essere usata.
4. La soluzione ricostituita, se non utilizzata immediatamente deve essere:
 - Protetta dai raggi solari
 - Conservata al di sotto di 30°C, non congelata
 - Scartata se non utilizzata entro 8 ore dalla ricostituzione

Istruzioni per la somministrazione della dose da 100 mg

1. Per la somministrazione sottocutanea deve essere utilizzata preferibilmente 1 siringa di polipropilene da 1 mL che sia fornita di un ago monouso di calibro da 21 fino a 27 x 0,5 pollici (13 mm).
2. Appena prima della somministrazione, aspirare 1 mL di Nucala ricostituito. Non agitare la soluzione ricostituita durante la procedura in quanto ciò potrebbe portare alla formazione di schiuma o a precipitazione.
3. Somministrare 1 mL (equivalente a 100 mg di mepolizumab) tramite iniezione per via sottocutanea nella parte superiore del braccio, nella coscia o nell'addome.

Se per la somministrazione del dosaggio prescritto è necessaria più di una fiala, ripetere i passaggi da 1 a 3. Si raccomanda che i singoli siti di iniezione siano distanziati di almeno 5 cm.

Istruzioni per la somministrazione della dose da 40 mg

1. Per la somministrazione sottocutanea deve essere utilizzata preferibilmente 1 siringa di polipropilene da 1 mL che sia fornita di un ago monouso di calibro da 21 fino a 27 x 0,5 pollici (13 mm).
2. Appena prima della somministrazione, aspirare 0,4 mL di Nucala ricostituito. Non agitare la soluzione ricostituita durante la procedura in quanto ciò potrebbe portare alla formazione di schiuma o a precipitazione. Smaltire la soluzione rimanente.
3. Somministrare 0,4 mL (equivalente a 40 mg di mepolizumab) tramite iniezione per via sottocutanea nella parte superiore del braccio, nella coscia o nell'addome.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublino 24
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02 Dicembre 2015
Data del rinnovo più recente: 10 Agosto 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

**A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken
PA 19428
Stati Uniti

Oppure

Human Genome Sciences, Inc.
9911 Belward Campus Drive
Rockville, MD 20850
Stati Uniti

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A
Strada Provinciale Asolana, n. 90
San Polo di Torrile,
43056 Parma
Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro i 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di Gestione del Rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell' Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco