

Nucala

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nucala 100 mg, poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 100 mg de mépolizumab. Après reconstitution, chaque ml de solution contient 100 mg de mépolizumab.

Le mépolizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamsters chinois.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

Poudre blanche lyophilisée.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Nucala est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans et plus, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Nucala doit être prescrit par des médecins expérimentés dans le diagnostic et la prise en charge de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.

Posologie

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus

La dose recommandée de mepolizumab est de 100 mg administrés par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines.

Enfants âgés de 6 ans à 11 ans

La dose recommandée de mepolizumab est de 40 mg administrés par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines.

Nucala est destiné à un traitement au long cours. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée par le médecin au minimum une fois par an, selon un rythme déterminé en fonction de la gravité de la maladie du patient et du niveau de contrôle des exacerbations.

Populations spécifiques

Population pédiatrique

La posologie de Nucala chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 6 ans à 17 ans) présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles a été déterminée sur la base de données limitées issues d'études d'efficacité, de pharmacocinétique et de pharmacodynamique et de résultats obtenus à partir de modélisation et de simulation (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale et hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Nucala doit être administré exclusivement par injection sous-cutanée par un professionnel de santé. L'injection peut se faire, soit dans la partie supérieure du bras, soit au niveau de la cuisse ou de l'abdomen.

Avant administration, la solution injectable sera reconstituée à partir de la poudre. La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. Voir rubrique 6.6 pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration.

Chaque flacon de Nucala doit être destiné à un patient unique, et toute solution non utilisée doit être jetée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments d'origine biologique, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés dans le dossier du patient.

Exacerbations d'asthme

Nucala ne doit pas être utilisé pour traiter les exacerbations aiguës d'asthme.

Des symptômes liés à l'asthme ou des exacerbations peuvent survenir pendant le traitement. Les patients doivent prendre un avis médical si leur asthme reste non contrôlé ou s'aggrave après l'instauration du traitement.

Corticoïdes

Il est déconseillé d'arrêter brutalement les corticoïdes après l'instauration du traitement par Nucala. Si une réduction des doses de corticoïdes est envisagée, celle-ci doit être progressive et réalisée sous le contrôle d'un médecin.

Réactions d'hypersensibilité et réactions liées à l'administration

Des réactions systémiques immédiates et retardées, incluant des réactions d'hypersensibilité (telles que : anaphylaxie, urticaire, angioœdème, éruption cutanée, bronchospasme, hypotension), ont été observées à la suite de l'administration de Nucala. Ces réactions apparaissent généralement dans les heures qui suivent l'administration, mais elles peuvent également survenir plus tardivement (en général après quelques jours). Ces réactions peuvent apparaître pour la première fois alors que le traitement a été initié depuis longtemps (voir rubrique 4.8).

Parasitoses

Les éosinophiles peuvent être impliqués dans la réponse immunitaire à certaines helminthoses. Les patients présentant une infestation à helminthes doivent être traités avant l'initiation du traitement. En cas d'infestation parasitaire au cours du traitement par Nucala et d'échec au traitement antiparasitaire administré, un arrêt temporaire du traitement par Nucala doit être envisagé.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) pour une dose de 100 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Les enzymes du cytochrome P450, les pompes d'efflux et la fixation aux protéines ne sont pas impliqués dans l'élimination du mépolizumab. Une augmentation des concentrations en cytokines pro-inflammatoires (par exemple IL-6) a montré une action inhibitrice sur la formation des enzymes du CYP450 et des transporteurs de médicaments, liée à une interaction avec leurs récepteurs apparentés au niveau des hépatocytes. Néanmoins, l'augmentation des marqueurs pro-inflammatoires systémiques dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles est faible et aucune expression des récepteurs alpha IL-5 n'a été mise en évidence au niveau des hépatocytes. Par conséquent, le risque d'interactions avec le mépolizumab est considéré comme peu probable.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation du mépolizumab chez la femme enceinte sont limitées (moins de 300 grossesses). Le mépolizumab traverse la barrière placentaire chez les singes. Les études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour le fœtus humain n'est pas connu.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Nucala au cours de la grossesse. L'administration de Nucala chez la femme enceinte ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque éventuel pour le fœtus.

Allaitement

Il n'existe pas de donnée sur l'excrétion du mépolizumab dans le lait maternel. Toutefois, le mépolizumab a été retrouvé dans le lait de singes femelles *Cynomolgus* à des taux inférieurs à 0,5 % des concentrations plasmatiques.

La décision doit être prise, soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par Nucala, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme qui allaite.

Fertilité

Il n'existe pas de donnée concernant la fertilité chez les humains. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet indésirable d'un traitement anti-IL-5 sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Nucala n'a aucun effet ou a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Adultes et adolescents

Lors des études cliniques menées chez des sujets atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement ont été les céphalées, les réactions au site d'injection et les dorsalgies.

Tableau des effets indésirables

Un total de 896 sujets adultes et 19 adolescents présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles ont reçu au moins une dose de mépolizumab, soit par voie sous-cutanée, soit par voie intraveineuse, au cours de trois études cliniques contrôlées contre placebo conduites sur 24 à 52 semaines. Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés au cours des deux études contrôlées contre placebo chez des patients ayant reçu 100 mg de mépolizumab par voie sous-cutanée (n = 263).

Le profil de sécurité du mépolizumab chez les patients présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles (n=998) et traités pendant un temps médian de 2,8 ans (durée de traitement comprise entre 4 semaines et 4,5 ans) dans les études d'extension en ouvert était similaire à celui observé dans les études contrôlées contre placebo.

La fréquence de survenue des effets indésirables est définie selon les critères suivants : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; et fréquence indéterminée (la fréquence de survenue ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque classe-organe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe organe	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Infection pulmonaire Infection urinaire Pharyngite	Fréquent
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité (systémiques allergiques)* Anaphylaxie**	Fréquent Rare
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Congestion nasale	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale haute	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eczéma	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgies	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions liées à l'administration (systémiques non-allergiques)*** Réactions locales au site d'injection Fièvre	Fréquent

* Des réactions systémiques, incluant des réactions d'hypersensibilité, ont été rapportées avec une incidence comparable à celle du placebo. Voir rubrique 4.4., exemples des manifestations associées ayant été rapportées et leur délai de survenue.

** Effet identifié dans le cadre des déclarations spontanées depuis la commercialisation.

*** Les réactions systémiques non-allergiques liées à l'administration les plus fréquemment rapportées ont été des éruptions cutanées, des bouffées vaso-motrices et des douleurs musculaires ; ces manifestations ont été rapportées peu fréquemment et chez <1 % des sujets ayant reçu 100 mg de mépolizumab par voie sous-cutanée.

Description de certains effets indésirables

Réactions locales au site d'injection

Dans 2 études cliniques contrôlées contre placebo, l'incidence des réactions locales au site d'injection rapportée avec 100 mg de mépolizumab administré par voie sous-cutanée a été de 8 % et 3 % avec le placebo. Tous les événements rapportés étaient sans gravité, d'intensité légère à modérée et la majorité d'entre eux s'est résorbée en quelques jours. Les réactions locales au site d'injection sont survenues principalement à l'instauration du traitement et au cours des 3 premières injections ; ces réactions ont été moins fréquemment rapportées au cours des injections suivantes. Les manifestations les plus fréquemment rapportées au cours de ces réactions ont été douleur, érythème, gonflement, démangeaisons et sensation de brûlure.

Population pédiatrique

Trente-sept adolescents (âgés de 12-17 ans) ont été inclus dans quatre études d'une durée de 24 à 52 semaines, contrôlées contre placebo (25 patients traités par mépolizumab par voie intraveineuse ou sous-cutanée). Trente-six patients pédiatriques (âgés de 6-11 ans) ont reçu du mépolizumab par voie sous-cutanée pendant 12 semaines dans le cadre d'une étude en ouvert. Après une interruption de traitement de 8 semaines, 30 de ces patients ont reçu du mépolizumab pendant 52 semaines supplémentaires. Le profil de sécurité était similaire à celui observé chez l'adulte. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
B-1000 Bruxelles
Madou
Site internet: www.afmps.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy –
Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
Fax : (+33) 3 83 65 61 33
E-mail : crpv@chru-nancy.fr
ou
Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments
Allée Marconi - Villa Louvigny
L-2120 Luxembourg
Tél. : (+352) 2478 5592
Fax : (+352) 2479 5615
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu
Link pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Surdosage

Dans un essai clinique, des doses uniques allant jusqu'à 1 500 mg ont été administrées par voie intraveineuse à des patients atteints de syndrome hyperéosinophilique sans que soit mis en évidence une toxicité dose-dépendante.

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage en mépolizumab. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique et être placé sous surveillance si nécessaire.

Une prise en charge complémentaire sera instaurée si elle est médicalement indiquée ou recommandée par les Centres Antipoison nationaux, le cas échéant.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires, autres médicaments systémiques pour les

Mécanisme d'action

Le mépolizumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG1, kappa), qui cible l'interleukine-5 (IL-5) humaine avec une affinité et une spécificité élevées. L'IL-5 est la principale cytokine intervenant dans la croissance et la différenciation, le recrutement, l'activation et la durée de vie des éosinophiles. Le mépolizumab inhibe l'activité biologique de l'IL-5 à une concentration nanomolaire en bloquant la liaison de l'IL-5 à la chaîne alpha du complexe récepteur de l'IL-5 exprimé sur la surface cellulaire des éosinophiles. Il inhibe ainsi la voie de signalisation de l'IL-5 et réduit la production et la durée de vie des éosinophiles.

Effets pharmacodynamiques

Chez les patients présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles (adultes/adolescents), après l'administration par voie sous-cutanée d'une dose de 100 mg de mépolizumab toutes les 4 semaines pendant 32 semaines, le taux moyen (moyenne géométrique) d'éosinophiles sanguins a été réduit de 290 cellules/ μ L à l'inclusion à 40 cellules/ μ L à la semaine 32 (n=182) ; avec une réduction de 84 % par rapport au placebo. L'amplitude de cette réduction d'éosinophiles sanguins s'est maintenue chez les patients présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles (n=998) et traités pendant un temps médian de 2,8 ans (durée de traitement comprise entre 4 semaines et 4,5 ans) dans les études d'extension en ouvert. Chez des enfants âgés de 6 ans à 11 ans, présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles et recevant mépolizumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant 52 semaines, la moyenne géométrique des taux d'éosinophiles sanguins est passée de 306 (n=16) (à l'inclusion) à 48 cellules/ μ L (semaine 52) (n=15) après administration de 40 mg (pour un poids < 40 kg) et de 331 à 44 cellules/ μ L (n=10) après administration de 100 mg (pour un poids \geq 40 kg), avec une réduction par rapport aux taux à l'inclusion de respectivement 85 % et 87 %.

Chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant, l'intensité de l'effet a été maintenue durant les 4 semaines du traitement.

Immunogénicité

Compte-tenu des propriétés potentiellement immunogènes des protéines et peptides utilisés en thérapeutique, des anticorps dirigés contre le mépolizumab peuvent apparaître suite au traitement. Dans les études cliniques contrôlées contre placebo, des taux d'anticorps anti-mépolizumab détectables ont été observés chez 15 adultes et adolescents sur 260 (6 %) traités à la dose de 100 mg par voie sous-cutanée et ce, après administration d'au moins une dose de mépolizumab.

Le profil d'immunogénicité du mépolizumab chez les patients présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles (n=998) et traités pendant un temps médian de 2,8 ans (durée de traitement comprise entre 4 semaines et 4,5 ans) dans les études d'extension en ouvert était similaire à celui observé dans les études contrôlées contre placebo.

Chez les enfants âgés de 6 ans à 11 ans, présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles, des taux d'anticorps anti-mépolizumab ont été détectés chez 2/35 (6 %) d'entre eux après administration de 40 mg (pour un poids < 40 kg) ou de 100 mg (pour un poids \geq 40 kg) de mépolizumab et ce, après administration d'au moins une dose de mépolizumab au cours de la phase d'initiation de courte durée de l'étude. Aucun enfant n'a développé d'anticorps anti-mépolizumab pendant toute la phase à long terme de l'étude. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez un sujet adulte. Les anticorps anti-mépolizumab n'ont pas eu d'impact notable sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du traitement chez la majorité des patients. Il n'a pas été établi de corrélation entre les taux d'anticorps et la variation du nombre d'éosinophiles circulants.

Efficacité clinique

L'efficacité du mépolizumab a été évaluée dans la population cible des patients présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles dans 3 études cliniques randomisées, en double aveugle et en groupes parallèles, conduites sur une période allant de 24 à 52 semaines et incluant des patients âgés d'au moins 12 ans. Ces patients présentaient soit un asthme dont les symptômes n'étaient pas contrôlés (au moins deux exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente) par leur traitement standard en cours, incluant au minimum des corticoïdes inhalés (CSI) à fortes doses et un ou plusieurs autre(s) traitement(s) de fond de l'asthme, soit un asthme corticoïdépendant. Les traitements de fond additionnels comprenaient les bêta₂-agonistes de longue durée d'action (LABA), les antileucotriènes, les antagonistes muscariniques de longue durée d'action (LAMA), la théophylline et les corticoïdes oraux.

Les deux études ayant évalué l'effet du traitement sur les exacerbations, MEA112997 et MEA115588, ont inclus un total de 1 192 patients, âgés de 49 ans en moyenne (allant de 12 à 82 ans), dont 60 % de femmes. La proportion de patients recevant des corticoïdes oraux en traitement de fond a été respectivement dans chaque étude de 31 % et 24 %. A l'inclusion, les patients devaient avoir eu au moins 2 épisodes d'exacerbation de l'asthme sévère au cours des 12 derniers mois nécessitant de recourir à un traitement par corticoïdes oraux ou systémiques et une fonction pulmonaire altérée (VEMS pré-bronchodilatateur < 80 % chez l'adulte et < 90 % chez l'adolescent). Le nombre moyen d'exacerbations rapportées au cours des 12 derniers mois était de 3,6 et le VEMS pré-bronchodilatateur moyen à l'inclusion était de 60 %. Les patients ont poursuivi leur traitement habituel de l'asthme tout au long des études.

L'étude ayant évalué la réduction des doses de corticoïdes oraux, MEA115575, a inclus un total de 135 patients, traités quotidiennement par des corticoïdes oraux (de 5 à 35 mg par jour) et des corticoïdes inhalés à fortes doses associés à un autre traitement de fond (55 % de femmes ; âge moyen 50 ans).

Étude de dose-efficacité MEA112997 (DREAM)

L'étude MEA112997, étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo et en groupes parallèles, a été conduite sur 52 semaines chez 616 patients atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles. Le mépolizumab était administré par voie intraveineuse aux doses de 75 mg, 250 mg ou 750 mg. Une réduction significative des exacerbations cliniquement significatives de l'asthme (définies comme une aggravation de l'asthme imposant l'utilisation de corticoïdes oraux/systémiques et/ou une hospitalisation et/ou une consultation aux urgences) a été observée par rapport au placebo (voir le tableau 1).

Tableau 1 : Fréquence des exacerbations cliniquement significatives à la semaine 52 (analyse en intention de traiter)

	Mépilizumab par voie intraveineuse			Placebo
	75 mg n = 153	250 mg n = 152	750 mg n = 156	n = 155
Taux annuel d'exacerbations	1,24	1,46	1,15	2,40
Pourcentage de réduction	48 %	39 %	52 %	
Ratio des taux (IC à 95 %)	0,52 (0,39 - 0,69)	0,61 (0,46 - 0,81)	0,48 (0,36 - 0,64)	
Valeur de p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-

Étude MEA115588 sur la réduction des exacerbations (MENSA)

L'étude MEA115588 était une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo et en groupes parallèles, qui a évalué l'efficacité et la tolérance du mépilizumab en traitement additionnel chez 576 patients atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles défini par un taux d'éosinophiles dans le sang périphérique supérieur ou égal à 150 cellules/ μ l à l'instauration du traitement ou supérieur ou égal à 300 cellules/ μ l au cours des 12 derniers mois.

Les traitements étudiés étaient 100 mg de mépilizumab par voie sous-cutanée, 75 mg de mépilizumab par voie intraveineuse ou le placebo, administrés une fois toutes les 4 semaines pendant 32 semaines. Le critère d'évaluation principal était la fréquence des exacerbations de l'asthme cliniquement significatives. Une réduction statistiquement significative de la fréquence des exacerbations cliniquement significatives a été observée dans les deux bras de traitement mépilizumab par comparaison au placebo ($p < 0,001$). Le tableau 2 présente les résultats du critère d'évaluation principal et des critères d'évaluation secondaires dans le groupe traité par le mépilizumab par voie sous-cutanée et dans le groupe placebo.

Tableau 2 : Résultats du critère d'évaluation principal et des critères d'évaluation secondaires à la semaine 32 dans la population en intention de traiter (MEA115588)

	Mépolizumab 100 mg (voie sous-cutanée) n = 194	Placebo n = 191
Critère d'évaluation principal		
Fréquence des exacerbations cliniquement significatives		
Taux annuel d'exacerbations	0,83	1,74
Pourcentage de réduction Ratio des taux (IC à 95 %)	53 % 0,47 (0,35 - 0,64)	-
Valeur de p	< 0,001	
Critères d'évaluation secondaires		
Fréquence des exacerbations nécessitant des hospitalisations/consultations aux urgences		
Taux annuel d'exacerbations	0,08	0,20
Pourcentage de réduction Ratio des taux (IC à 95 %)	61 % 0,39 (0,18 - 0,83)	-
Valeur de p	0,015	
Fréquence des exacerbations nécessitant une hospitalisation		
Taux annuel d'exacerbations	0,03	0,10
Pourcentage de réduction Ratio des taux (IC à 95 %)	69 % 0,31 (0,11 - 0,91)	-
Valeur de p	0,034	
VEMS pré-bronchodilatateur (ml) à la semaine 32		
Valeur à l'inclusion (écart-type)	1 730 (659)	1 860 (631)
Changement moyen par rapport à la valeur initiale (écart-type)	183 (31)	86 (31)
Différence (mépolizumab vs placebo)	98	
IC à 95 %	(11 - 184)	
Valeur de p	0,028	
Score du questionnaire respiratoire de Saint George (SGRQ) à la semaine 32		
Valeur à l'inclusion (écart-type)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Changement moyen du score par rapport à la valeur initiale (écart-type)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Différence (mépolizumab vs placebo)	-7,0	
IC à 95 %	(-10,2 - -3,8)	

Valeur de p	< 0,001	
-------------	---------	--

Réduction du taux d'exacerbations en fonction du taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion

Le tableau 3 présente les résultats d'une analyse groupée des deux études évaluant l'effet sur les exacerbations (MEA112997 et MEA115588) en fonction du taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion. Le taux d'exacerbations dans le groupe placebo a augmenté avec l'augmentation du taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion. Avec le mépolizumab, la réduction du taux d'exacerbations a été plus importante chez les patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins plus élevé.

Table 3 : Analyse groupée du taux d'exacerbations cliniquement significatives en fonction du taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion chez les patients ayant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles

	Mépolizumab 75 mg IV/100 mg SC n=538	Placebo n=346
MEA112997+MEA115588		
<150 cellules/μl		
n	123	66
Taux annuel d'exacerbations	1,16	1,73
Mépolizumab vs. Placebo		
Ratio des taux (IC à 95 %)	0,67 (0,46 - 0,98)	---
150 à <300 cellules/μl		
n	139	86
Taux annuel d'exacerbations	1,01	1,41
Mépolizumab vs. Placebo		
Ratio des taux (IC à 95 %)	0,72 (0,47 - 1,10)	---
300 à <500 cellules/μl		
n	109	76
Taux annuel d'exacerbations	1,02	1,64
Mépolizumab vs. Placebo		
Ratio des taux (IC à 95 %)	0,62 (0,41 - 0,93)	---
\geq500 cells/μL		
n	162	116
Taux annuel d'exacerbations	0,67	2,49
Mépolizumab vs. Placebo		
Ratio des taux (IC à 95 %)	0,27 (0,19 - 0,37)	---

Étude sur la réduction des corticoïdes oraux MEA115575 (SIRIUS)

L'étude MEA115575 a évalué chez des patients présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles, l'effet de 100 mg de mépolizumab administré par voie sous-cutanée sur la réduction du besoin de recourir à un traitement de fond par des corticoïdes oraux, tout en maintenant le contrôle de l'asthme. Les patients présentaient un taux d'éosinophiles sanguins $\geq 150/\mu\text{l}$ à l'inclusion ou $\geq 300/\mu\text{l}$ dans les 12 mois précédant la sélection. Les patients ont reçu soit un traitement par mépolizumab, soit par placebo, une fois toutes les 4 semaines pendant la période de traitement. Les patients ont poursuivi leur traitement préexistant de l'asthme au cours de l'étude, à l'exception de leur dose de corticoïdes oraux qui était réduite progressivement toutes les 4 semaines pendant la phase de réduction des corticoïdes oraux (semaines 4 à 20) et ceci tant que l'asthme restait contrôlé.

Un total de 135 patients a été inclus (âge moyen 50 ans, 55 % de femmes) dont 48 % avaient reçu une corticothérapie orale pendant au moins 5 ans. La dose moyenne de prednisone (ou équivalent) à l'inclusion était d'environ 13 mg par jour.

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de réduction de la dose quotidienne de corticoïdes oraux (semaines 20 à 24) atteint tout en maintenant le contrôle de l'asthme selon des catégories de réduction de doses définies (voir le tableau 4). Les catégories ont été prédéfinies par des intervalles de pourcentage de réduction allant de 90-100 % de réduction jusqu'à aucune réduction de la dose de prednisone, à partir de la fin de la phase d'optimisation. La différence entre le mépolizumab et le placebo a été statistiquement significative ($p=0,008$).

Tableau 4 : Résultats du critère d'évaluation principal et les critères d'évaluation secondaires de l'étude MEA115575

	Population en intention de traiter	
	Mépolizumab 100 mg (voie sous-cutanée) n = 69	Placebo n = 66
Critère d'évaluation principal		
Pourcentage de réduction de la dose des corticoïdes oraux par rapport à la valeur initiale (semaines 20 à 24)		
90 % à 100 %	16 (23 %)	7 (11 %)
75 % à < 90 %	12 (17 %)	5 (8 %)
50 % à < 75 %	9 (13 %)	10 (15 %)
> 0 % à < 50 %	7 (10 %)	7 (11 %)
Aucune réduction des corticoïdes oraux / asthme non contrôlé / arrêt du traitement	25 (36 %)	37 (56 %)
Odds ratio (IC à 95 %)	2,39 (1,25 - 4,56)	
Valeur de p	0,008	
Critères d'évaluation secondaires (semaines 20 à 24)		
Réduction de la dose quotidienne de corticoïdes oraux jusqu'à 0 mg/jour	10 (14 %)	5 (8 %)
Odds ratio (IC à 95 %)	1,67 (0,49 - 5,75)	
Valeur de p	0,414	
Réduction de la dose quotidienne de corticoïdes oraux jusqu'à ≤ 5 mg/jour	37 (54 %)	21 (32 %)
Odds ratio (IC à 95 %)	2,45 (1,12 - 5,37)	
Valeur de p	0,025	
% médian de réduction de la dose quotidienne de corticoïdes oraux par rapport à la valeur initiale (IC à 95 %)	50,0 (20,0 - 75,0)	0,0 (-20,0 - 33,3)
Différence médiane (IC à 95 %)	-30,0 (-66,7 - 0,0)	
Valeur de p	0,007	

Etudes d'extension en ouvert chez les patients atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles : MEA115666 (COLUMBA), MEA115661 (COSMOS) et 201312 (COSMEX)

Le profil d'efficacité à long-terme de Nucala chez les patients présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles (n=998) et traités pendant un temps médian de 2,8 ans (durée de traitement comprise entre 4 semaines et 4,5 ans) dans les études d'extension en ouvert MEA115666, MEA115661 et 201312 était généralement cohérent par rapport à celui observé dans les 3 études contrôlées contre placebo.

Population pédiatrique

Asthme sévère réfractaire à éosinophiles

34 adolescents (âgés de 12 ans à 17 ans) ont été inclus dans l'étude MEA115588 et dans l'étude en double-aveugle contrôlée contre placebo 200862. Sur ces 34 patients, 12 ont reçu le placebo, 9 ont reçu 75 mg de mépolizumab par voie intraveineuse et 13 ont reçu 100 mg de mépolizumab par voie sous-cutanée. Une analyse combinée de ces études a montré une réduction cliniquement significative de 40 % des exacerbations chez les adolescents traités par mépolizumab par rapport à ceux recevant le placebo (ratio 0,60 ; IC 95 % : 0,17 ; 2,10).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du mépolizumab administré par voie sous-cutanée à des patients asthmatiques apparaît linéaire pour des doses comprises entre 12,5 mg et 250 mg.

Absorption

Après administration sous-cutanée à des sujets sains ou à des patients asthmatiques, le mépolizumab a été absorbé lentement, avec un temps médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T_{max}) compris entre 4 et 8 jours.

Après une injection unique par voie sous-cutanée soit au niveau de l'abdomen, soit au niveau de la cuisse ou du bras de sujets sains, la biodisponibilité absolue du mépolizumab a été respectivement de 64 %, 71 % et 75 %. Chez les patients asthmatiques, la biodisponibilité absolue du mépolizumab administré par voie sous-cutanée au niveau du bras a été comprise entre 74 % et 80 %. L'administration sous-cutanée de doses répétée toutes les 4 semaines entraîne une accumulation de l'exposition environ deux fois plus élevée à l'état d'équilibre.

Distribution

Après une injection unique par voie intraveineuse chez des patients asthmatiques, le mépolizumab se répartit dans un volume moyen de distribution compris entre 55 et 85 ml/kg.

Biotransformation

Le mépolizumab est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé. Il est dégradé par des enzymes protéolytiques réparties dans tout l'organisme et ne se limitant pas au tissu hépatique.

Élimination

Après une injection unique par voie intraveineuse chez des patients asthmatiques, la clairance (Cl) systémique moyenne a été comprise entre 1,9 et 3,3 ml/jour/kg, avec une demi-vie terminale moyenne ($t_{1/2}$) d'environ 20 jours. La demi-vie terminale moyenne après une injection sous-cutanée de mépolizumab a été comprise entre 16 et 22 jours. La clairance systémique estimée du mépolizumab dans l'analyse de pharmacocinétique de population a été de 3,1 ml/jour/kg.

Population pédiatrique

Les données pharmacocinétiques disponibles dans la population pédiatrique sont limitées (59 sujets ayant une oesophagite à éosinophiles, 55 sujets ayant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles). Les paramètres pharmacocinétiques du mépolizumab administré par voie intraveineuse ont été évalués au cours d'une analyse de pharmacocinétique de population chez des sujets âgés de 2 à 17 ans ayant une oesophagite à éosinophiles. Les paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant ont été largement prévisibles au regard de ceux de l'adulte après prise en compte du poids corporel. Les paramètres pharmacocinétiques du mépolizumab chez les adolescents ayant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles, inclus dans les études de phase III, avaient le même profil que celui observé chez l'adulte (voir rubrique 4.2).

Dans une étude de 12 semaines en ouvert et non-contrôlée, la pharmacocinétique du mépolizumab administré par voie sous-cutanée a été étudiée chez des patients pédiatriques âgés de 6 ans à 11 ans, présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles. Les données de pharmacocinétique chez les patients pédiatriques concordaient avec celles observées chez l'adulte et l'adolescent, après ajustement sur le poids et la biodisponibilité. Chez 76 % des patients étudiés, la biodisponibilité sous-cutanée absolue semble être identique à celle observée chez l'adulte et l'adolescent. L'exposition systémique après administration sous-cutanée de soit 40 mg (pour un poids < 40 kg), soit 100 mg (pour un poids ≥ 40 kg) était de 1,32 et 1,97 fois celle observée chez l'adulte avec la dose de 100 mg.

L'étude par modélisation pharmacocinétique et par simulation d'une dose de 40 mg de mépolizumab administrée par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines chez des enfants de 6 ans à 11 ans, dans une tranche de poids corporel de 15 à 70 kg suggère que l'exposition systémique obtenue avec ce schéma posologique se maintiendrait en moyenne dans les 38 % de celle observée chez l'adulte avec une dose de 100 mg. Ce schéma posologique a été considéré comme acceptable compte-tenu du large index thérapeutique du mépolizumab.

Populations spécifiques

Patients âgés (≥ 65 ans)

Les données pharmacocinétiques disponibles chez les patients âgés (≥ 65 ans) dans l'ensemble des études cliniques sont limitées (n=90). Cependant, l'analyse de pharmacocinétique de population n'a mis en évidence aucun effet de l'âge sur la pharmacocinétique du mépolizumab dans la tranche d'âge 12-82 ans.

Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique visant à évaluer l'effet d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du mépolizumab n'a été conduite. Au vu des analyses de pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique n'apparaît nécessaire chez les patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 50 et 80 ml/min. Les données disponibles sont limitées pour les patients présentant une clairance de la créatinine < 50 ml/min.

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique visant à évaluer l'effet d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du mépolizumab n'a été conduite. Le mépolizumab étant dégradé par des enzymes protéolytiques réparties dans tout l'organisme et ne se limitant pas au tissu hépatique, il est peu probable que des modifications de la fonction hépatique aient un retentissement sur l'élimination du mépolizumab.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le mépolizumab étant un anticorps monoclonal, aucune étude de génotoxicité ou de carcinogénicité n'a été menée.

Toxicologie et/ou pharmacologie chez l'animal

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité ou de toxicologie après administration répétée chez le singe, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. L'administration intraveineuse et sous-cutanée à des singes a été associée à une réduction des taux d'éosinophiles dans le sang périphérique et les poumons, sans effet toxicologique.

Les éosinophiles sont supposés être impliqués dans la réponse immunitaire à certaines parasitoses. Des études menées chez des souris traitées par des anticorps anti-IL-5 ou génétiquement déficientes en IL-5 ou en éosinophiles n'ont montré aucune difficulté à lutter contre des parasitoses. La pertinence de ces observations pour l'homme n'est pas connue.

Fertilité

Aucun trouble de la fertilité n'a été observé dans l'étude de toxicité sur la fertilité et sur la reproduction générale menée chez la souris avec un anticorps analogue inhibant l'IL-5 de la souris. Cette étude n'incluait pas d'évaluation sur la portée ni d'évaluation fonctionnelle sur la progéniture.

Grossesse

Chez le singe, le mépolizumab n'a eu aucun impact sur la grossesse ou sur le développement embryonnaire/fœtal et postnatal (y compris sur la fonction immunitaire) de la progéniture. Aucune recherche de malformations internes ou squelettiques n'a été réalisée. Les données obtenues chez le singe *Cynomolgus* montrent que le mépolizumab a traversé le placenta. Les concentrations en mépolizumab observées dans la progéniture étaient environ 1,2 à 2,4 fois supérieures à celles observées chez les mères pendant plusieurs mois après la mise bas, sans impact délétère sur le système immunitaire de la progéniture.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Phosphate de sodium dibasique heptahydraté
Polysorbate 80

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

Après reconstitution

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 8 heures lorsqu'elle est conservée à une température inférieure à 30 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement, à moins que les modalités de reconstitution excluent totalement tout risque de contamination microbiologique. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la durée et les conditions de conservation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 10 ml en verre transparent incolore de type I, muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyl serti d'une bague en aluminium gris dotée d'un opercule en plastique, contenant 100 mg de poudre pour solution injectable.

Présentations :

1 flacon

Conditionnement multiple contenant 3 flacons (3 boîtes de 1 flacon)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La reconstitution doit être réalisée en respectant les règles d'asepsie.

Instructions concernant la reconstitution de chaque flacon

1. **Reconstituer le contenu du flacon avec 1,2 ml d'eau stérile pour préparations injectables** en utilisant de préférence une seringue graduée de 2 à 3 ml et une aiguille de calibre 21 gauges. Le jet d'eau stérile doit être orienté à la verticale au centre du lyophilisat. Garder le flacon à température ambiante pendant la reconstitution, remuer doucement le flacon en réalisant un mouvement circulaire pendant 10 secondes toutes les 15 secondes jusqu'à dissolution de la poudre.

*Remarque : la solution reconstituée **ne doit pas être secouée** pendant la procédure de reconstitution, car cela risque d'entraîner la formation de mousse ou la précipitation du produit. La reconstitution est habituellement terminée dans les 5 minutes qui suivent l'ajout d'eau stérile, mais un temps plus long peut être nécessaire.*

2. Si un dispositif mécanique (agitateur) est utilisé pour reconstituer Nucala, la reconstitution peut être obtenue avec une vitesse de rotation de 450 tours/min pendant une durée maximale de 10 minutes. Il est également possible d'appliquer une vitesse de rotation de 1 000 tours/min pendant une durée maximale de 5 minutes.
3. Après la reconstitution, une inspection visuelle de Nucala doit être réalisée afin de chercher la présence de particules et de vérifier la limpidité de la solution avant utilisation. La solution reconstituée doit être transparente à opalescente et incolore à jaune pâle ou brun pâle, sans particules visibles. De petites bulles d'air peuvent cependant se former et sont acceptables. Une solution contenant des particules ou ayant un aspect trouble ou laiteux ne doit pas être utilisée.
4. Si la solution reconstituée n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être :
 1. Conservée à l'abri de la lumière
 2. Conservée à une température ne dépassant pas 30°C, ne pas être congelée
 3. Éliminée si elle n'est pas utilisée dans les 8 heures qui suivent la reconstitution

Instructions concernant l'administration d'une dose de 100 mg

1. Pour l'injection sous-cutanée, il est recommandé d'utiliser une seringue graduée de 1 ml en polypropylène munie d'une aiguille à usage unique de 13 mm (0,5 pouce) et de calibre 21 à 27 gauges.
2. Juste avant l'administration, prélever 1 ml de la solution reconstituée de Nucala. Ne pas secouer la solution reconstituée pendant la procédure de reconstitution, car cela pourrait entraîner la formation de mousse ou la précipitation du produit.
3. Administrer 1 ml de solution injectable (équivalent à 100 mg de mépolizumab) par voie sous-cutanée soit dans la partie supérieure du bras, soit au niveau de la cuisse ou de l'abdomen.

Instructions pour l'administration d'une dose de 40 mg

1. Pour l'injection sous-cutanée, il est recommandé d'utiliser une seringue graduée de 1 ml en polypropylène munie d'une aiguille à usage unique de 13 mm (0,5 pouce) et de calibre 21 à 27 gauges.
2. Juste avant l'administration, prélever 0,4 ml de la solution reconstituée de Nucala. Ne pas secouer la solution reconstituée pendant la procédure de reconstitution car cela pourrait entraîner la formation de mousse ou la précipitation du produit. Jeter le reste de la solution.
3. Administrer 0,4 mL de solution injectable (équivalent à 40 mg de mépolizumab) par voie sous-cutanée soit dans la partie supérieure du bras, soit au niveau de la cuisse ou de l'abdomen.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 2 décembre 2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : 11/2019 (version 8)

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments
<http://www.ema.europa.eu>