

Taillé C, Chanez P, Devouassoux G, et al. Mepolizumab in a population with severe eosinophilic asthma and corticosteroid dependence: results from a French early access programme. Eur Respir J. 2020;55(6):1902345.

1. HINTERGRUND

Die Wirksamkeit und Sicherheit von NUCALA (Mepolizumab) wurde bereits in verschiedenen randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) untersucht: Verglichen mit Placebokontrollen reduzierte NUCALA die Exazerbationsrate sowie die Abhängigkeit von OCS und verbesserte darüber hinaus die Lungenfunktion, Asthmakontrolle sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma. Allerdings spiegeln die in RCTs eingeschlossenen Patienten wegen der strengen Einschlusskriterien nicht die allgemeine Population der Asthmapatienten wieder. Diese Lücke schließt die Studie ATU, in der retrospektiv Real-World-Daten zur NUCALA-Therapie bei französischen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma unter OCS-Erhaltungstherapie ausgewertet wurden.[#]

- Mepolizumab (NUCALA) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität und Spezifität an humanes Interleukin-5 (IL-5) bindet.
- NUCALA ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.
- Weiterführende Informationen über NUCALA finden Sie in der aktuellen Fachinformation.

2. STUDIENDESIGN, PATIENTENPOPULATION & STUDIENENDPUNKTE

Studienbeschreibung	Retrospektive Beobachtungsstudie zur Erfassung von langfristigen kontrollierten Daten aus der klinischen Praxis der Patienten, die durch die vorübergehende Zulassung im Rahmen der ATU-Studie in Frankreich mit NUCALA behandelt wurden.
Studienpopulation	Alle zwischen dem 9. Juni 2015 und dem 2. März 2016 in die ATU-Studie aufgenommenen Patienten (N = 146) [#]
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Schweres eosinophiles Asthma OHNE Anzeichen einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis • Nachweis darüber, dass der klinische Gesundheitszustand dringend eine Therapieanpassung erforderte, um schwere Exazerbationen zu vermeiden, UND/ODER schwere OCS Nebenwirkungen UND es keine alternative Therapieoptionen gab • ≥ 1 dokumentierte NUCALA-Injektion an einem der teilnehmenden französischen Zentren
Primäres Studienziel	Beschreibung des Profils der eingeschlossenen Patienten (Baseline-Charakteristika über 12 Monate vor NUCALA Induktion)*
Sekundäre Studienziele	Beschreibung der Krankheitsentwicklung und Behandlungsänderung für bis zu 24 Monate*
Studienziele zur Sicherheit	Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden UEs und UEs von besonderem Interesse

3. WESENTLICHE ERGEBNISSE

ZUSAMMENFASSUNG DER BASELINE-CHARAKTERISTIKA

(primäres Studienziel)

Gesamtpopulation, n	146
Mittleres Alter in Jahren (SA)	58,2 (13,6)
Weiblich, n (%)	66 (45,2)
Mittlerer BMI, kg/m² (SA) (n = 137)	27,2 (5,1)
BMI ≥ 30 kg/m ² , n (%)	32 (21,9)
Zigarettenkonsum, n (%) (n = 145)	
Derzeit Raucher	11 (7,6)
Nie geraucht	77 (53,1)
Dauer des schweren Asthmas, Jahre (SA) (n = 128)	13,4 (12,1)
Exazerbationen im vorherigen Jahr, Ø Anzahl (SA) (n = 134)	5,8 (4,4)
Mittlerer ACT-Score (SA) (n = 62)	10,2 (4,5)
FEV₁, ml (SA) (n = 142)	1.883,0 (823,2)
FEV₁, % des prädiktiven Wertes (SA) (n = 142)	62,0 (19,4)
Eosinophilenzahl im Blut, Zellen /µl (SA) (n = 130)	721,7 (500,0)
Patienten unter OCS als Erhaltungstherapie, n (%)	128 (92,8)
Frühere Behandlung mit Omalizumab, n (%)	91 (65,9)
Komorbiditäten, n (%)	137 (93,8)
Nasenpolypen	53 (38,7)
GERD	53 (38,7)
Osteoporose	51 (37,2)
Kardiovaskuläre Erkrankung	48 (35,0)
AERD	22 (16,1)

Abbildung und Tabelle modifiziert nach Taillé et al. 2020.

* Die Daten wurden anhand eines Vorher-Nachher-Vergleichs zwischen der Aufnahme und der Nachbeobachtung nach 24 Monaten analysiert.

** Asthma-Exazerbationen waren definiert als Verschlimmerung der Erkrankung, die einen Besuch der Notaufnahme, eine Hospitalisierung und/oder die Anwendung von OCS ≥ 48 Stunden ODER eine Steigerung der täglichen OCS Dosierung um ≥ 50 % erforderlich machte.

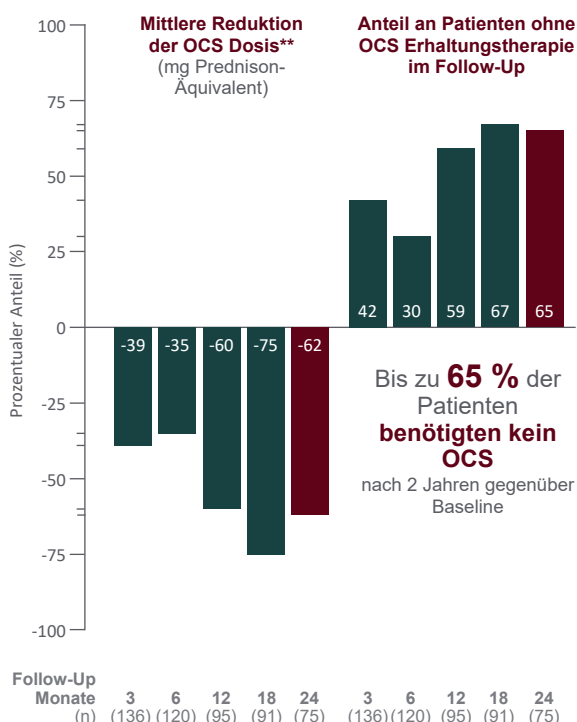
Die Datenerhebung erfolgt nach der Zulassung von NUCALA in der EU, und vor der Markteinführung in Frankreich.

Praxisstudien werden durchgeführt, um die Zusammenhänge zwischen Variablen zu beurteilen. Es geht nicht darum, die Kausalität definitiv zu bestimmen. Die folgenden Einschränkungen sind bei der Interpretation der Ergebnisse wichtig: Fehlen eines Vergleichsarms, Unterschiede in der Patientenpopulation und bei der Datenerhebung gegenüber randomisierten kontrollierten Studien. Die Patienten, die Mepolizumab absetzten, wurden nicht in die Sicherheits- und Effektivitätsergebnisse inkludiert. Die Daten entsprechen möglicherweise nicht der gesamten Asthmapopulation.

ACT: Asthmakontrolltest; AERD: durch Aspirin verschlimmerte Atemwegserkrankung; ATU: vorübergehende Zulassung; BMI: Körpermassenindex; FEV₁: forciertes Expirationsvolumen pro Sekunde; GERD: gastroösophageale Refluxkrankheit; OCS: orale Kortikosteroide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SA: Standardabweichung

REDUKTION DER OCS DOSIS UNTER NUCALA

gegenüber Baseline (sekundäres Studienziel)



3. WESENTLICHE ERGEBNISSE (Fortsetzung)

Studiendefinition Asthma-Exazerbationen: Verschlimmerung der Erkrankung, die einen Besuch der Notaufnahme, eine Hospitalisierung und/oder die Anwendung von OCS \geq 48 Stunden ODER eine Steigerung der täglichen OCS Dosierung um \geq 50 % erforderlich machte.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Exazerbationen zu Baseline und während des Follow-Ups sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

ZUSAMMENFASSUNG DER EXAZERBATIONEN (sekundäres Studienziel)	Baseline	Follow-Up	
	(n = 134)	12 Monate (n = 96)	24 Monate (n = 75)
Patienten ohne Exazerbationen, n (%)		48 (50,0)	34 (45,3)
Exazerbationen, Ereignisse pro Patienten pro Jahr (SA)			
Exazerbationsereignisse	5,8 (4,4)	0,8 (1,1)	0,9 (0,9)
Exazerbationen, die eine Hospitalisierung notwendig machten	0,6 (1,5)	0,1 (0,4)	0,1 (0,4)
Exazerbationen, die einen Besuch in der Notaufnahme notwendig machten	0,5 (0,9)	0,1 (0,3)	0,1 (0,3)

Tabelle modifiziert nach Taillé et al. 2020.

STUDIENZIELE ZUR SICHERHEIT (sekundäres Studienziel; N = 146)

Insgesamt brachen 41 Patienten (N = 146) die Behandlung mit NUCALA ab. Die häufigsten Gründe, die zu einem Abbruch führten, waren mangelnde Wirksamkeit (n = 31), Asthma (n = 31), Kopfschmerzen (n = 14) und Asthenie (n = 12). Es wurden 14 schwere UE gemeldet. Das häufigste schwere UE war Asthma (n = 3).

4. FAZIT DER AUTOREN

Die Behandlung mit NUCALA brachte bei Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma unter OCS-Erhaltungstherapie mehrere klinische Vorteile. Unter Real-Life Bedingungen wurde mit NUCALA eine klinisch bedeutsame Reduktion der Exazerbationsrate** und der täglichen OCS Dosis sowie eine Verbesserung der Lungenfunktion gegenüber den Ausgangswerten beobachtet. Bis zu 65 % der Patienten benötigten nach 2 Jahren keine OCS-Erhaltungstherapie mehr (gegenüber Baseline). Die Ergebnisse der Sicherheitsanalyse waren mit den in RCTs beobachteten vergleichbar.

** Asthma-Exazerbationen waren definiert als Verschlimmerung der Erkrankung, die einen Besuch der Notaufnahme, eine Hospitalisierung und/oder die Anwendung von OCS \geq 48 Stunden ODER eine Steigerung der täglichen OCS Dosierung um \geq 50 % erforderlich machte.
OCS: orales Kortikosteroid; SA: Standardabweichung

Auswahl klinisch relevanter Sicherheitsinformationen zu Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertipgen/ Fertigspritze (August 2020):

- **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- **Warnhinweise:** Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, sollten der Handelsname und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels klar erkennbar in der Patientenakte eingetragen werden. Nicht zur Behandlung von akuten Asthma-Exazerbationen. Akute und verzögerte systemische Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie, Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Bronchospasmus, Hypotonie) können auftreten.
- **Nebenwirkungen:** u.a. Kopfschmerzen, lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Überempfindlichkeitsreaktionen (systemisch allergisch)

Für eine vollständige Auflistung der Kontraindikationen, Warnhinweise und Nebenwirkungen siehe die Fachinformation.

Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung,

Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertipgen/

Nucala 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Wirkstoff: 100 mg Mepolizumab **Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Mepolizumab. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 100 mg Mepolizumab. Die sonstigen Bestandteile sind Saccharose, Dinatriumhydrogenphosphat-Heptahydrat und Polysorbat 80. Jeder 1-ml-Fertipgen/jede 1-ml-Fertigspritze enthält 100 mg Mepolizumab. Weitere sonstige Bestandteile von Fertipgen und Fertigspritze sind Citronensäure-Monohydrat, Natriumedetat (Ph.Eur.) und Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Nucala (**100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung**) ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahre (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) oder als Nucala (**100 mg Injektionslösung im Fertipgen/Fertigspritze**) für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen: Sehr häufig:** Kopfschmerzen. **Häufig:** Infektion der unteren Atemwege, Harnwegsinfektion, Pharyngitis, Nasale Kongestion, Schmerzen im Oberbauch, Ekzem, Rückenschmerzen, Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Fieber, Überempfindlichkeitsreaktionen (systemisch allergisch; Systemische Reaktionen einschließlich Überempfindlichkeit wurden mit einer vergleichbaren Gesamthäufigkeit wie unter Placebo berichtet. Zu Beispielen für berichtete assoziierte Manifestationen und einer Beschreibung der Zeit bis zum Auftreten siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation), Verabreichungsbedingte Reaktionen (systemisch nicht allergisch; Im Zusammenhang mit Berichten über systemische, nicht allergische, verabreichungsbedingte Reaktionen waren die häufigsten Manifestationen Hautausschlag, Hitzegefühl und Myalgie. Diese Manifestationen wurden unregelmäßig und von < 1 % der Patienten berichtet, die Mepolizumab 100 mg subkutan erhielten). **Selten:** schwere allergische Reaktionen (Anaphylaxie) **Warnhinweise:** Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, sollten der Handelsname und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels in der Patientenakte eingetragen sein. Nucala darf nicht zur Behandlung von akuten Asthma-Exazerbationen eingesetzt werden. Verschreibungspflichtig. **Stand:** August 2020

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 80700 München. de.gsk.com

Weitere Informationen über das Arzneimittel:

Dosierung und Art der Anwendung: Nucala sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von schwerem refraktärem eosinophilem Asthma verschrieben werden. Die empfohlene Dosis von Mepolizumab beträgt 100 mg (Injektionslösung im Fertipgen/Fertigspritze und Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und 40 mg (Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung) bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren, jeweils subkutan verabreicht einmal alle 4 Wochen. Die Fertigspritze/ der Fertipgen ist nicht für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren vorgesehen. Nucala ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie sollte mindestens einmal jährlich, auf Basis der ärztlichen Beurteilung des Schweregrades und des Ausmaßes der Exazerbationskontrolle der Erkrankung des Patienten überprüft werden. **Weitere Warnhinweise laut Fachinformation:** Während der Behandlung kann es zu Asthma bedingten Nebenwirkungen oder Exazerbationen kommen. Die Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn das Asthma nach Behandlungsbeginn unkontrolliert verbleibt oder sich verschlimmert. Nach Beginn der Therapie mit Nucala wird ein abruptes Absetzen von Kortikosteroiden nicht empfohlen. Falls erforderlich, sollte eine Reduktion der Kortikosteroiddosen unter ärztlicher Kontrolle und stufenweise erfolgen. Nach der Verabreichung von Nucala traten akute und verzögerte systemische Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie, Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Bronchospasmus, Hypotonie) auf. Diese Reaktionen treten im Allgemeinen innerhalb von Stunden nach der Verabreichung auf, sind in einigen Fällen jedoch auch verzögert (d. h. typischerweise innerhalb von einigen Tagen). Diese Reaktionen können erstmalig auch nach langfristiger Anwendung auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Eosinophilie können in die Immunantwort auf manche Helmintheninfektionen involviert sein. Patienten mit bestehenden Helmintheninfektionen sollten vor Therapiebeginn behandelt werden. Wenn Patienten während der Behandlung mit Nucala eine Infektion erleiden und nicht auf eine antihelminthische Behandlung ansprechen, ist ein vorübergehendes Absetzen der Therapie in Erwägung zu ziehen. **Weitere Informationen siehe Fachinformation. Nebenwirkungsmeldungen richten Sie bitte ggf. an die GSK-Hotline: 0800-1223355**