



นูคาล่า

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

นูคาล่า 100 มิลลิกรัม สารละลายปราศจากเชื้อสำหรับฉีด บรรจุในปากกาสำหรับฉีด

นูคาล่า 100 มิลลิกรัม สารละลายปราศจากเชื้อสำหรับฉีด บรรจุในกระบอกฉีดยาแบบใช้ครั้งเดียว

2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสำคัญ

ปากกาสำหรับฉีด (เข็มฉีดยาอัตโนมัติ) หรือกระบอกฉีดยา (กระบอกฉีดยาซึ่งมีระบบความปลอดภัย) ที่บรรจุสารละลายยาพร้อมฉีด ประกอบด้วย mepolizumab 100 มก. ใน 1 มล. (100 มก./มล.)

Mepolizumab เป็น humanized monoclonal antibody (IgG1, kappa) ออกฤทธิ์โดยตรงต่อ interleukin-5 (IL-5) ของมนุษย์ ผลิตในเซลล์รังไข่ของ Chinese hamster โดย recombinant DNA technology

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

สารละลายปราศจากเชื้อสำหรับฉีด สี ไม่มีสี ถึงขุ่น สีเหลืองจางหรือน้ำตาลจาง บรรจุในปากกาสำหรับฉีดหรือกระบอกฉีดยาแบบใช้ครั้งเดียว

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

Severe Eosinophilic Asthma

นูคาล่า มีข้อบ่งใช้เพื่อเป็นการรักษาเสริมสำหรับ severe eosinophilic asthma ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป

Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA)

นูคาล่า มีข้อบ่งใช้เพื่อเป็นการรักษาเสริมสำหรับ Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไป



4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ควรรีด *นูคาล่า* เข้าใต้ผิวหนังเท่านั้น (โปรดดู คำแนะนำในการใช้ยา)

ผู้ป่วยหรือผู้ดูแลผู้ป่วยอาจเป็นผู้ฉีด *นูคาล่า* ให้ผู้ป่วย หากบุคลากรทางการแพทย์ประเมินแล้วว่าสามารถทำได้ และผู้ป่วยหรือผู้ดูแลผู้ป่วยได้รับการฝึกฝนเกี่ยวกับเทคนิคการฉีดยา

กลุ่มผู้ป่วย

Severe Eosinophilic Asthma

ผู้ใหญ่และวัยรุ่น (อายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป)

ขนาดยาที่แนะนำ คือ *นูคาล่า* 100 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) ทุก 4 สัปดาห์

EGPA

บริเวณที่ฉีดยาควรอยู่ห่างกันอย่างน้อย 5 ซม. (โปรดดู คำแนะนำในการใช้ยา)

ผู้ใหญ่และวัยรุ่น (อายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป)

ขนาดยาที่แนะนำ คือ *นูคาล่า* 300 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) ทุก 4 สัปดาห์

เด็กอายุ 6 ถึง 11 ปี:

เด็กที่มีน้ำหนัก ≥ 40 กก.

ขนาดยาที่แนะนำ คือ *นูคาล่า* 200 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) ทุก 4 สัปดาห์

เด็กที่มีน้ำหนัก < 40 กก.

ขนาดยาที่แนะนำ คือ *นูคาล่า* 100 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) ทุก 4 สัปดาห์

ผู้สูงอายุ (อายุ 65 ปีขึ้นไป)

ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยอายุ 65 ปีขึ้นไป (โปรดดู เกณฑ์ชดเชยศาสตร์ - ประชากรกลุ่มพิเศษ)

ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง (โปรดดู เกณฑ์ชดเชยศาสตร์ - ประชากรกลุ่มพิเศษ)



ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่อง (โปรดดู เกณฑ์ชดเชย - ประชากรกลุ่มพิเศษ)

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ mepolizumab หรือส่วนประกอบใด ๆ ในตำรับยา

4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

การกำเริบเฉียบพลันของโรคหืด

ไม่ควรใช้ *นูคาล่า* สำหรับรักษาการกำเริบ (exacerbations) เฉียบพลันของโรคหืด

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หรือการกำเริบที่เกี่ยวข้องกับโรคหืดอาจเกิดขึ้นระหว่างรักษาด้วย *นูคาล่า* ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำให้ปรึกษาแพทย์หากไม่สามารถควบคุมโรคหืด หรือมีอาการแย่ลงหลังจากเริ่มการรักษาด้วย *นูคาล่า*

ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

ไม่แนะนำให้หยุดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์อย่างฉับพลันภายหลังเริ่มต้นการรักษาด้วย *นูคาล่า* หากจำเป็นควรค่อย ๆ ลดขนาดของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ลง และดำเนินการภายใต้การดูแลของแพทย์

การแพ้ยาและปฏิกิริยาจากการฉีดยา

ปฏิกิริยาที่เกิดทั่วร่างกายชนิดเฉียบพลันและชนิดเกิดภายหลัง รวมถึงปฏิกิริยาแพ้ยา (เช่น anaphylaxis, ลมพิษ, angioedema, ผื่น, หลอดลมหดเกร็ง, ความดันโลหิตต่ำ) อาจเกิดขึ้นหลังจากฉีดยา *นูคาล่า* ปฏิกิริยาเหล่านี้มักเกิดขึ้นภายใน 2-3 ชั่วโมงหลังจากฉีดยา แต่ในบางกรณีอาจเกิดขึ้นภายหลังจากฉีดยาไประยะหนึ่ง (เช่น ระยะเวลาเป็นวันหลังจากฉีดยา)

การติดเชื้อพยาธิ

Eosinophils อาจเกี่ยวข้องกับการตอบสนองด้านภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อพยาธิบางชนิด ผู้ป่วยที่ติดเชื้อพยาธิอยู่ก่อนได้ถูกคัดออกจากการเข้าร่วมโปรแกรมการศึกษาทางคลินิก ผู้ป่วยที่ติดเชื้อพยาธิอยู่ก่อนควรได้รับการ



รักษาการติดเชื้อดังกล่าวก่อนได้รับยา *นูกาล่า* หากผู้ป่วยติดเชื้อระหว่างได้รับยา *นูกาล่า* และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านพยาธิ ควรพิจารณาหยุดยา *นูกาล่า* ชั่วคราว

ตัวยาไม่สำคัญ

ยานี้มีปริมาณโซเดียมน้อยกว่า 1 มิลลิโมล (23 มก.) ต่อขนาดยา 100 มก. จึงกล่าวได้ว่า “ปราศจากโซเดียม”

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ

ยังไม่มีการศึกษาด้านอันตรกิริยาที่เกี่ยวข้องกับ *นูกาล่า* โดยเฉพาะ

ทั้งเอนไซม์ Cytochrome P450, efflux pumps และ protein-binding mechanisms ส่วนแต่เกี่ยวข้องกับกำจัดการ mepolizumab การเพิ่มขึ้นของ pro-inflammatory cytokines (เช่น IL-6) จะเกิดอันตรกิริยากับ receptor ที่เซลล์ตับ ทำให้ยับยั้งการก่อตัวของเอนไซม์ CYP450 และ drug transporters ได้ อย่างไรก็ตาม การเพิ่มขึ้นของ pro-inflammatory cytokines ที่ร่างกายใน severe refractory eosinophilic asthma นั้นมีปริมาณน้อย และยังไม่มีความสัมพันธ์กับการมี IL-5 receptor alpha expression บนเซลล์ตับ ดังนั้น โอกาสในการเกิดอันตรกิริยากับ mepolizumab จึงถือว่าค่อนข้างต่ำ

4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

การเจริญพันธุ์

ไม่มีข้อมูลการศึกษาด้านการเจริญพันธุ์ในมนุษย์ การศึกษาในสัตว์ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ต่อการเจริญพันธุ์จากการใช้ anti-IL5 (โปรดดู ข้อมูลการศึกษาในสัตว์ทดลอง)

การใช้ยาในสตรีมีครรภ์

ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลของ *นูกาล่า* ต่อการตั้งครรภ์ในมนุษย์ การศึกษาในสัตว์ไม่พบผลต่อการพัฒนาของตัวอ่อนในครรภ์หรือหลังคลอดที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา (โปรดดู ข้อมูลการศึกษาในสัตว์ทดลอง)

ควรใช้ *นูกาล่า* ระหว่างตั้งครรภ์เฉพาะในกรณีที่ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับคุ้มกับความเสี่ยงที่อาจเกิดกับทารกในครรภ์



การใช้ยาในสตรีระหว่างให้นมบุตร

ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการขับ *นูกาล่า* ออกทางน้ำนมในมนุษย์ อย่างไรก็ตาม mepolizumab ถูกขับออกทางน้ำนมของลิง cynomolgus ที่ความเข้มข้นต่ำกว่า 0.5% ของปริมาณที่ตรวจพบในพลาสมา

ควรตัดสินใจว่าจะหยุดให้เลี้ยงบุตรด้วยน้ำนมตนเองหรือหยุด *นูกาล่า* โดยคำนึงถึงความสำคัญของการให้นมบุตรต่อทารกและความสำคัญของยาต่อมารดา

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร

ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเพื่อประเมินผลของ *นูกาล่า* ต่อความสามารถในการขับขี่รถยนต์หรือการทำงานกับเครื่องจักร ไม่สามารถประเมินผลกระทบที่เป็นอันตรายต่อกิจกรรมดังกล่าวจากข้อมูลทางเภสัชวิทยาหรือข้อมูลด้านอาการไม่พึงประสงค์ของ *นูกาล่า*

4.8 อาการไม่พึงประสงค์

ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิก

โรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูง

มีการศึกษาเกี่ยวกับความปลอดภัยของ *นูกาล่า* ในโครงการที่พัฒนาขึ้นสำหรับผู้ป่วยวัยรุ่นและผู้ใหญ่ที่เป็น severe eosinophilic asthma ในหลายศูนย์ศึกษา ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่ม ควบคุมด้วยยาหลอก 3 การศึกษา (จำนวน 1,327 ราย) โดยอาสาสมัครได้รับ mepolizumab แบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) หรือแบบให้ทางหลอดเลือดดำ (IV) หรือยาหลอก เป็นระยะเวลา 24-52 สัปดาห์ โดยได้แสดงอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับ *นูกาล่า* 100 มก. แบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (จำนวน 263 ราย) ไว้ในตารางด้านล่าง ข้อมูลด้านความปลอดภัยของ *นูกาล่า* ในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรง (จำนวน 998 ราย) ในการศึกษาส่วนต่อขยายแบบเปิดฉลาก ซึ่งมีระยะเวลามัธยฐานที่ได้รับยาอยู่ที่ 2.8 ปี (อยู่ในช่วง 4 สัปดาห์ถึง 4.5 ปี) มีความคล้ายคลึงกับข้อมูลที่พบในการศึกษาที่ควบคุมด้วยยาหลอก ความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ถูกระบุตามเกณฑ์ต่อไปนี้: พบบ่อยมาก ($\geq 1/10$); พบบ่อย ($\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$), พบไม่บ่อย ($\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$) และพบน้อย ($\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$)

กลุ่มระบบอวัยวะ	อาการไม่พึงประสงค์	ความถี่
-----------------	--------------------	---------



การติดเชื้อและการติดเชื้อจากปรสิต	คออักเสบ การติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนล่าง การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ	พบบ่อย พบบ่อย พบบ่อย
ความผิดปกติของระบบประสาท	ปวดศีรษะ	พบบ่อยมาก
ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ทรวงอก และเยื่อไ้ก้นกลางช่องอก	คัดจมูก	พบบ่อย
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร	ปวดท้องส่วนบน	พบบ่อย
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง	ผื่นผิวหนังอักเสบ eczema	พบบ่อย
ความผิดปกติของระบบกล้ามเนื้อ กระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	ปวดหลัง	พบบ่อย
ความผิดปกติโดยทั่วไปและสภาวะบริเวณที่ฉีดยา	มีไข้ ปฏิกิริยาเฉพาะบริเวณที่ฉีด*	พบบ่อย พบบ่อย

* อาการที่พบบ่อยที่สุดซึ่งเกี่ยวข้องกับการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง ได้แก่: ปวด แดง บวม คัน และรู้สึกแสบร้อน

EGPA

จากการศึกษาแบบปกปิดสองทาง และควบคุมด้วยยาหลอก ในผู้ป่วย EGPA (ขนาด 300 มก. จำนวน 68 ราย, ยาหลอก จำนวน 68 ราย) ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มมากขึ้นจากที่ได้รับรายงานในการศึกษาโรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูง

ข้อมูลภายหลังยาออกจำหน่ายในตลาด

กลุ่มระบบอวัยวะ	อาการไม่พึงประสงค์	ความถี่
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน	ปฏิกิริยาภูมิแพ้ รวมถึง anaphylaxis	พบน้อย

คำอธิบายของอาการไม่พึงประสงค์ที่สนใจ

ปฏิกิริยาทั่วร่างกาย รวมถึงปฏิกิริยาภูมิแพ้ในผู้ป่วย EGPA



ในการศึกษาที่ควบคุมด้วยยาหลอกเป็นเวลา 52 สัปดาห์ เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีอาการของปฏิกิริยาทั่วร่างกาย (ทั้งอาการแพ้และไม่แพ้) คือ 6% ในกลุ่มที่ได้รับ mepolizumab 300 มก. และ 1% ในกลุ่มยาหลอก มี รายงานปฏิกิริยาการแพ้ / ภูมิแพ้ทั่วร่างกายจาก 4% ของผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มที่ได้รับ mepolizumab 300 มก. และ 1% ของผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอก มีรายงานปฏิกิริยาการทั่วร่างกายแบบไม่เกี่ยวกับภูมิแพ้ (angioedema) จากผู้ป่วย 1 ราย (1%) ในกลุ่มที่ได้รับ mepolizumab 300 มก. โดยไม่พบผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอก

ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา

Severe Eosinophilic Asthma

ในการศึกษาที่ควบคุมด้วยยาหลอก อุบัติการณ์ของปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา mepolizumab 100 มก. ได้ผิวหนังและยาหลอกเท่ากับ 8% และ 3% ตามลำดับ เหตุการณ์เหล่านี้ทั้งหมดไม่ร้ายแรง มีความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง และส่วนใหญ่หายได้ภายในไม่กี่วัน ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยาส่วนใหญ่เกิดขึ้นในช่วงเริ่มต้นของการรักษาและภายใน 3 ครั้งแรกของการฉีดยา โดยมีรายงานน้อยลงในการฉีดยาครั้งต่อไป อาการที่พบบ่อยที่สุดที่ได้รับรายงาน ได้แก่ อาการเจ็บปวด ผื่นแดง บวม คัน และรู้สึกแสบร้อน

EGPA

ในการศึกษาที่ควบคุมด้วยยาหลอก ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา (เช่น อาการเจ็บปวด ผื่นแดง บวม) เกิดขึ้นในอัตรา 15% ของผู้ป่วยที่ได้รับ mepolizumab 300 มก. เมื่อเทียบกับ 13% ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

ไม่มีข้อมูลทางคลินิกเกี่ยวกับการใช้ยา *นูคาล่า* เกินขนาด

ในการศึกษาทางคลินิก มีข้อมูลการให้ยาขนาดสูงถึง 1,500 มก. ทางหลอดเลือดดำแก่ผู้ป่วย eosinophilic disease โดยไม่พบหลักฐานความเป็นพิษที่เกี่ยวข้องกับยา

การรักษาเมื่อได้รับยาเกินขนาด

ไม่มีการรักษาโดยเฉพาะสำหรับการใช้ยา *นูคาล่า* เกินขนาด กรณีใช้ยาเกินขนาด ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาแบบประคับประคองและติดตามอาการอย่างเหมาะสมตามความจำเป็น



การให้การดูแลเพิ่มเติมควรเป็นไปตามข้อบ่งชี้ทางคลินิกหรือตามคำแนะนำของ **National poisons centre** (ถ้ามี)

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

รหัส ATC

กลุ่มทางเภสัชวิทยาตามการรักษา: ยารักษาโรคทางเดินหายใจอุดกั้น, ยาอื่น ๆ ที่ใช้ทั่วร่างกาย สำหรับรักษาโรคระบบทางเดินหายใจอุดกั้น

R03DX09

กลไกการออกฤทธิ์

นูกาล่า เป็น humanized monoclonal antibody (IgG1, kappa) ออกฤทธิ์ที่ interleukin-5 (IL-5) ของมนุษย์ โดยมีความสามารถในการจับและความจำเพาะเจาะจงสูง IL-5 เป็นไซโตไคน์ที่สำคัญ ซึ่งรับผิดชอบการเจริญเติบโตและการเปลี่ยนแปลง, การดึงดูเซลล์, การกระตุ้นและการรอดชีวิตของ eosinophils *นูกาล่า* ยับยั้งการออกฤทธิ์ทางชีวภาพของ IL-5 ด้วย nanomolar potency โดยขัดขวางการจับกันของ IL-5 เข้ากับสายอัลฟาของ IL-5 receptor complex ที่อยู่บนผิวเซลล์ของ eosinophil จึงยับยั้งการส่งสัญญาณของ IL-5 และลดการผลิตและการอยู่รอดของ eosinophils

ผลทางเภสัชพลศาสตร์

ในการทดลองทางคลินิกพบว่าการลดลงของ eosinophils ในเลือดหลังจากได้รับยา *นูกาล่า* โดยปริมาณการลดลงในกลุ่มผู้ป่วยตามข้อบ่งชี้พบภายใน 4 สัปดาห์หลังจากได้รับยา และยังคงระดับตลอดระยะเวลาการรักษา ซึ่งแสดงรายละเอียดดังนี้

ในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูง (ผู้ใหญ่/วัยรุ่น) หลังจากได้รับยาขนาด 100 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 4 สัปดาห์ เป็นเวลา 32 และ 52 สัปดาห์ ตามลำดับ ระดับ eosinophil ในเลือดลดลงโดยมีค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิตที่ 40 เซลล์/มก. ซึ่งสอดคล้องกับการลดลงของค่าเฉลี่ยเรขาคณิตที่ 84% และ 79% ตามลำดับเมื่อเทียบกับยาหลอก ปริมาณ eosinophils ในเลือดที่ลดลงนี้ยังคงระดับในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูง (n = 998) ที่ได้รับยาเป็นระยะเวลามาตรฐานที่ 2.8 ปี (4 สัปดาห์ถึง 4.5 ปี) ในการศึกษาส่วนขยายแบบเปิดฉลาก



ในเด็กอายุ 6-11 ปีที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูง หลังจากได้รับยาขนาด 40 มก. (กรณี
ที่น้ำหนักตัว < 40 กก.) หรือ 100 มก. (กรณีที่น้ำหนักตัว \geq 40 กก.) ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 4 สัปดาห์ เป็นเวลา 52
สัปดาห์ ระดับ eosinophil ในเลือดลดลงโดยมีค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิตที่ 48 และ 44 เซลล์/มคล. ตามลำดับ เมื่อเทียบกับ
กับค่าเริ่มต้น baseline พบว่าลดลง 85% และ 87% ตามลำดับ

ในผู้ป่วย EGPA หลังจากได้รับยาขนาด 300 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 4 สัปดาห์ เป็นเวลา 52 สัปดาห์ ระดับ
eosinophil ในเลือดลดลงโดยมีค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิตที่ 38 เซลล์/มคล. ซึ่งคิดเป็นค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิตลดลง 83%
เมื่อเทียบกับยาหลอก

ความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

ผู้ป่วยอาจสร้าง antibody ต่อต้านฤทธิ์ของ mepolizumab หลังจากได้รับยา ซึ่งสอดคล้องกับคุณสมบัติในการ
กระตุ้นภูมิคุ้มกันที่อาจเกิดขึ้นจากโปรตีนและเปปไทด์ที่นำมาใช้เพื่อการรักษา

ในอาสาสมัครที่ได้รับ mepolizumab อย่างน้อย 1 ครั้ง โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 4 สัปดาห์ สามารถตรวจพบ
antimepolizumab antibodies ในผู้ป่วย 15/260 (6%) (ขนาดยา 100 มก., โรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil
ในเลือดสูง) และ 1/68 (1%) (ขนาดยา 300 มก., EGPA) ข้อมูลความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของ
mepolizumab ในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูง (จำนวน 998 ราย) ที่ได้รับยาเป็น
ระยะเวลามัธยฐานที่ 2.8 ปี (4 สัปดาห์ถึง 4.5 ปี) ในการศึกษาส่วนขยายแบบเปิดฉลาก เหมือนกับที่พบใน
การศึกษาที่ควบคุมด้วยยาหลอก

ในเด็กอายุ 6-11 ปีที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูง หลังจากได้รับยาขนาด 40 มก. ฉีด
เข้าใต้ผิวหนัง (กรณีที่น้ำหนักตัว < 40 กก.) หรือ 100 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (กรณีที่น้ำหนักตัว \geq 40 กก.) สามารถ
ตรวจพบ antimepolizumab antibodies ในผู้ป่วย 2/35 (6%) ในระยะเริ่มต้นของการศึกษา สำหรับในระหว่าง
การศึกษาระยะยาวไม่พบว่ามีเด็กคนใดมี antibody ต่อ mepolizumab ที่สามารถตรวจพบได้ มีการตรวจพบ
neutralising antibodies ในผู้ใหญ่ 1 ราย (โรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูง) จากทุกข้อบ่งใช้
ของยา Anti-mepolizumab antibodies ไม่ได้ส่งผลกระทบต่อ PK หรือ PD ในการรักษาด้วยยา
mepolizumab ในผู้ป่วยส่วนใหญ่และไม่มีหลักฐานความสัมพันธ์ระหว่าง antibody titre กับการเปลี่ยนแปลง
ระดับของ eosinophil

การศึกษาทางคลินิก

โรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูง



ประสิทธิผลของ *นูกาล่า* ในการรักษากลุ่มเป้าหมายที่เป็น severe eosinophilic asthma ได้รับการประเมินในการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม ปกปิดสองทาง โดยมีกลุ่มศึกษาควบคุม ซึ่งประกอบด้วย 3 การศึกษา เป็นระยะเวลา 24-52 สัปดาห์ ในผู้ป่วยอายุ 12 ปีขึ้นไปที่ยังไม่สามารถควบคุมโรคได้ (มีการกำเริบรุนแรงอย่างน้อย 2 ครั้ง ในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา) โดยยามาตรฐาน รวมถึงผู้ป่วยมีการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูด (ICS) ขนาดสูง ร่วมกับการรักษาแบบ maintenance อื่นๆ หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถลดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดออกฤทธิ์ทั่วร่างกายได้ โดยการรักษาแบบ maintenance อื่นๆ นั้นหมายรวมถึงการใช้ยากกลุ่ม beta₂-adrenergic agonists ชนิดออกฤทธิ์ยาว (LABA), ยากลุ่ม leukotriene modifiers, ยากลุ่ม leukotriene modifiers, ยากลุ่ม muscarinic antagonists ชนิดออกฤทธิ์ยาว (LAMA), ยา theophylline และยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน (OCS)

ประสิทธิผลของขนาดต่างๆ ในการศึกษา MEA112997

ในการศึกษา MEA112997 แบบสุ่ม ปกปิดสองทาง ควบคุมด้วยยาหลอก โดยมีกลุ่มศึกษาควบคุม แบบหลายศูนย์วิจัย มีระยะเวลาในการศึกษา 52 สัปดาห์ ดำเนินการในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูงจำนวน 616 ราย mepolizumab สามารถลดการกำเริบของโรคหืดชนิดที่มีนัยสำคัญทางคลินิก (ซึ่งมีนิยามคือ โรคหืดที่แย่งจนมีความจำเป็นต้องใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน/ชนิดออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย และ/หรือต้องเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาล และ/หรือเข้ารับการรักษาในแผนกฉุกเฉิน) เมื่อให้ขนาด 75 มก., 250 มก. หรือ 750 มก. ทางหลอดเลือดดำเปรียบเทียบกับยาหลอก (ดูตารางที่ 1)

ตารางที่ 1: ความถี่ของการกำเริบที่มีนัยสำคัญทางคลินิก ณ สัปดาห์ที่ 52 ใน Intent to Treat population

	Mepolizumab ที่ให้ทางหลอดเลือดดำ			ยาหลอก
	75 มก. จำนวน 153 ราย	250 มก. จำนวน 152 ราย	750 มก. จำนวน 156 ราย	จำนวน 155 ราย
อัตราการกำเริบต่อปี	1.24	1.46	1.15	2.40
% ที่ลดลง	48%	39%	52%	
Rate ratio (95% CI)	0.52 (0.39, 0.69)	0.61(0.46, 0.81)	0.48 (0.36, 0.64)	
p-value	<0.001	<0.001	<0.001	-

การลดการกำเริบ (MEA115588)

MEA115588 เป็นการศึกษาหลายศูนย์ แบบสุ่มปกปิดสองทาง ควบคุมด้วยยาหลอก โดยมีกลุ่มศึกษาควบคุม เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของ *นูกาล่า* ซึ่งใช้เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วย 576 รายที่เป็น severe eosinophilic asthma โดยประเมินความถี่ของการกำเริบของโรคหืดที่มีนัยสำคัญทางคลินิก ซึ่งกำหนดว่า: อาการ



หืดแย่ง ต้องใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน/ชนิดออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย และ/หรือ ต้องพักรักษาในโรงพยาบาล และ/หรือ ต้องเข้ารับการรักษาในแผนกฉุกเฉิน

ผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป มีประวัติโรคหืดกำเริบตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไปในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมาและไม่สามารถควบคุมอาการได้ด้วยยารักษาโรคหืดที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน (ได้แก่ ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูด (ICS) ขนาดสูง ร่วมกับยาควบคุมอาการอย่างน้อยอีกหนึ่งตัว เช่น beta₂-adrenergic agonists ชนิดออกฤทธิ์ยาว (LABA) หรือ leukotriene modifiers) ผู้ป่วยได้รับอนุญาตให้ใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานและยังคงได้รับยารักษาโรคหืดที่ใช้อยู่มาก่อนในระหว่างการศึกษาคำจำกัดความของ severe eosinophilic asthma คือ ต้องมีระดับ eosinophils ในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 150 เซลล์/มคก. ภายใน 6 สัปดาห์หลังถูกสุ่ม (ให้ยาครั้งแรก) หรือระดับ eosinophils ในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 300 เซลล์/มคก. ภายใน 12 เดือนก่อนหน้าการสุ่ม

ผู้ป่วยได้รับ นูคาล่า 100 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC), นูคาล่า 75 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (IV) หรือ ยาหลอกทุก 4 สัปดาห์ เป็นระยะเวลา 32 สัปดาห์

ผลลัพธ์หลัก ความถี่ของการกำเริบของโรคหืดที่มีนัยสำคัญทางคลินิกลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ตารางที่ 2 แสดงผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รองของ MEA115588

ตารางที่ 2: ผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รอง ณ สัปดาห์ที่ 32 ใน Intent to Treat population (MEA115588)

	นูคาล่า (100 มก. SC) จำนวน 194 ราย	ยาหลอก จำนวน 191 ราย
ผลลัพธ์หลัก		
ความถี่ของการกำเริบของโรคหืดที่มีนัยสำคัญทางคลินิก		
อัตราการกำเริบต่อปี	0.83	1.74
% ที่ลดลง	53%	-
Rate ratio (95% CI)	0.47 (0.35, 0.64)	
p-value	<0.001	
ผลลัพธ์รอง		
ความถี่ของการกำเริบที่ต้องพักรักษาในโรงพยาบาล/รับการรักษาในแผนกฉุกเฉิน		
อัตราการกำเริบต่อปี	0.08	0.20



% ที่ลดลง	61%	-
Rate ratio (95% CI)	0.39 (0.18, 0.83)	
p-value	0.015	
ความถี่ของการกำเริบที่ต้องพักรักษาในโรงพยาบาล		
อัตราการกำเริบต่อปี	0.03	0.10
% ที่ลดลง	69%	
Rate ratio (95% CI)	0.31 (0.11, 0.91)	
p-value	0.034	
Pre-bronchodilator FEV₁ (ม.ล) ณ สัปดาห์ที่ 32		
การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยเทียบกับค่าเริ่มต้น (SE)	183 (31.1)	86 (31.4)
ความแตกต่าง (mepolizumab กับยาหลอก)	98	
95% CI	11, 184	
p-value	0.028	
St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ณ สัปดาห์ที่ 32		
การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยเทียบกับค่าเริ่มต้น (SE)	-16.0 (1.13)	-9.0 (1.16)
ความแตกต่าง (mepolizumab กับยาหลอก)	-7.0	
95% CI	-10.2, -3.8	
p-value	<0.001	

การลดลงของอัตราการกำเริบของโรคหืดตามค่า eosinophil เริ่มต้นในกระแสเลือด (baseline blood eosinophil count)

ตารางที่ 3 แสดงผลลัพธ์ของการวิเคราะห์รวมจากการศึกษาเกี่ยวกับการกำเริบของโรคหืด 2 การศึกษา (MEA112997 และ MEA115588) โดยพบว่าอัตราการกำเริบในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับยาหลอกเพิ่มขึ้นเมื่อค่า eosinophil เริ่มต้นในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น และพบว่ากลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับ mepolizumab ที่มีค่า eosinophil ในกระแสเลือดมาก จะมีอัตราการกำเริบลดลงมากขึ้น



ตารางที่ 3: การวิเคราะห์ห้รวมของอัตราการกำเริบของโรคหืดที่มีนัยสำคัญทางคลินิก ตามค่า eosinophil เริ่มต้นใน
กระแสเลือด ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี severe refractory eosinophilic asthma

	Mepolizumab 75 มก. IV /100 มก. SC จำนวน 538 ราย	ยาหลอก จำนวน 346 ราย
MEA112997+MEA115588		
<150 เซลล์/มคล.		
n	123	66
อัตราการกำเริบต่อปี	1.16	1.73
Mepolizumab เทียบกับยาหลอก		
Rate ratio (95% CI)	0.67 (0.46,0.98)	---
150 ถึง <300 เซลล์/มคล.		
n	139	86
อัตราการกำเริบต่อปี	1.01	1.41
Mepolizumab เทียบกับยาหลอก		
Rate ratio (95% CI)	0.72 (0.47,1.10)	---
300 ถึง <500 เซลล์/มคล.		
n	109	76
อัตราการกำเริบต่อปี	1.02	1.64
Mepolizumab เทียบกับยาหลอก		
Rate ratio (95% CI)	0.62 (0.41,0.93)	---
≥500 เซลล์/มคล.		
n	162	116
อัตราการกำเริบต่อปี	0.67	2.49
Mepolizumab เทียบกับยาหลอก		
Rate ratio (95% CI)	0.27 (0.19,0.37)	---

การลดขนาดคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน (MEA115575)



MEA115575 ประเมินผลของ *นูกาล่า* 100 มก. SC ในการลดการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน (OCS) ขณะที่ยังสามารถควบคุมโรคหืดได้ในผู้ป่วย severe eosinophilic asthma ซึ่งจำเป็นต้องได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย โดยผู้ป่วยมี eosinophil ในกระแสเลือด ≥ 300 /มคล. ใน 12 เดือนก่อนตรวจคัดกรอง หรือ eosinophil ในกระแสเลือด ≥ 150 /มคล. ที่ baseline ผู้ป่วยได้รับยา *นูกาล่า* หรือยาหลอกทุก 4 สัปดาห์ ตลอดระยะเวลาการรักษา โดยปรับขนาด OCS ลดลงทุก 4 สัปดาห์ ในช่วงทำการลดขนาด OCS (สัปดาห์ที่ 4-20) トラบเท่าที่ยังสามารถควบคุมโรคหืดได้ ในระหว่างการศึกษาผู้ป่วยยังคงได้รับยารักษาโรคหืดพื้นฐานที่ได้รับอยู่เดิม (ได้แก่ ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูด (ICS) ขนาดสูง ร่วมกับยาควบคุมอาการอย่างน้อยอีกหนึ่งตัว เช่น β_2 -adrenergic agonists ชนิดออกฤทธิ์ยาว (LABA) หรือ leukotriene modifiers)

การศึกษานี้ดำเนินการในผู้ป่วยทั้งหมด 135 ราย: อายุเฉลี่ย 50 ปี, 55% เป็นเพศหญิง, 48% ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานอย่างน้อย 5 ปี และที่ baseline มีการใช้ prednisone ขนาดเฉลี่ยประมาณ 13 มก./วัน ผลลัพธ์หลักคือการลดขนาดยา OCS ที่ใช้ต่อวัน (สัปดาห์ที่ 20-24) ในขณะที่ยังคงสามารถควบคุมโรคหืดได้เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาหลอก (ดูตารางที่ 4)

ตารางที่ 4: ผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รองใน Intent to Treat population (MEA115575)

	<i>นูกาล่า</i> (100 มก. SC) จำนวน 69 ราย	ยาหลอก จำนวน 66 ราย
ผลลัพธ์หลัก		
% การลดขนาด OCS จาก baseline ในสัปดาห์ที่ 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%)
ไม่มีการลดขนาด OCS/ควบคุมโรคหืดไม่ได้/ ถอนการใช้ยา	25 (36%)	37 (56%)
Odds ratio (95% CI)	2.39 (1.25, 4.56)	



	นูคาล่า (100 มก. SC) จำนวน 69 ราย	ยาหลอก จำนวน 66 ราย
p-value	0.008	
ผลลัพธ์รอง		
ลดขนาด OCS ที่ใช้ต่อวัน (%)		
ลดลงอย่างน้อย 50%	37 (54%)	22 (33%)
Odds ratio (95% CI)	2.26 (1.10, 4.65)	
p-value	0.027	
ลดขนาด OCS ที่ใช้ต่อวัน (%)		
เหลือขนาด ≤5 มก./วัน	37 (54%)	21 (32%)
Odds ratio (95% CI)	2.45 (1.12, 5.37)	
p-value	0.025	
ลดขนาด OCS ที่ใช้ต่อวัน		
เหลือขนาด 0 มก./วัน	10 (14%)	5 (8%)
Odds ratio (95% CI)	1.67 (0.49, 5.75)	
p-value	0.414	
ค่ามัธยฐานของ % ที่ลดลงของขนาด OCS ที่ใช้ต่อวัน		
ค่ามัธยฐานของ % ที่ลดลงจาก baseline (95% CI)	50.0 (20.0, 75.0)	0.0 (-20.0, 33.3)
ความแตกต่างของค่ามัธยฐาน (95% CI)	-30.0 (-66.7, 0.0)	
p-value	0.007	

นอกจากนี้ ยังมีการประเมินคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพโดยใช้ SGRQ ในสัปดาห์ที่ 24 พบว่าค่าเฉลี่ยของคะแนน SGRQ ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับ นูคาล่า เมื่อเทียบกับยาหลอก: -5.8 (95% CI: -10.6, -1.0; P = 0.019) ในสัปดาห์ที่ 24 สัดส่วนของอาสาสมัครที่มีคะแนน SGRQ ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก (หมายถึงลดลงอย่างน้อย 4 หน่วยจาก baseline) ในกลุ่มที่ได้รับ นูคาล่า (58%, 40/69) สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (41%, 27/66)

รายละเอียดเกี่ยวกับประสิทธิผลระยะยาวของ นูคาล่า ในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูง (จำนวน 998 ราย) ที่ได้รับการรักษาเป็นระยะเวลามัธยฐานที่ 2.8 ปี (4 สัปดาห์ถึง 4.5 ปี) ในการศึกษาส่วน



ขยายแบบเปิดฉลาก MEA115666, MEA115661 และ 201312 โดยทั่วไปจะสอดคล้องกับ 3 การศึกษาที่ควบคุมด้วยยาหลอก

Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA)

MEA115921 เป็นการศึกษาแบบสุ่ม ปิดฉลากสองทาง ควบคุมด้วยยาหลอก ระยะเวลา 52 สัปดาห์ โดยประเมินผู้ป่วย 136 ราย อายุ ≥ 18 ปี ที่เป็น EGPA ซึ่งกลับมากำเริบหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา และผู้ที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานขนาดคงที่ (OCS; ≥ 7.5 ถึง ≤ 50 มก./วัน prednisolone prednisone) มีผู้ป่วยร้อยละ 53 (จำนวน 72 ราย) ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ขนาดคงที่รวมด้วย

ผู้ป่วยได้รับ *นูกาล่า* ขนาด 300 มก. หรือยาหลอก ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 4 สัปดาห์ นอกเหนือจากยาพื้นฐาน prednisolone/prednisone ที่ได้รับอยู่ก่อนแล้ว โดยอาจได้รับหรือไม่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ส่วนยา OCS จะถูกลดขนาดลงตามดุลยพินิจของผู้วิจัย

ผลลัพธ์หลักร่วม คือ ระยะเวลาปลอดอาการสะสมทั้งหมด หมายถึง Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) = 0 (ไม่มีหลอดเลือดอักเสบเกิดอยู่) ร่วมกับ prednisolone/prednisone ขนาด ≤ 4 มก./วัน และสัดส่วนของอาสาสมัครที่ปลอดอาการทั้งสัปดาห์ที่ 36 และสัปดาห์ที่ 48 ของการได้รับยา

การปลอดอาการ

ผลลัพธ์หลักร่วม คือ ระยะเวลาปลอดอาการสะสมทั้งหมด หมายถึง Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) = 0 ร่วมกับ prednisolone/prednisone ขนาด ≤ 4 มก./วัน และสัดส่วนของผู้ป่วยที่ปลอดอาการทั้งสัปดาห์ที่ 36 และสัปดาห์ที่ 48 ของการได้รับยา BVAS = 0 หมายถึง ไม่มีหลอดเลือดอักเสบเกิดอยู่

ระยะเวลาปลอดอาการสะสมของผู้ป่วยที่ได้รับ *นูกาล่า* 300 มก. สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก นอกจากนี้ ยังพบว่าอาสาสมัครที่ปลอดอาการในกลุ่มที่ได้รับ *นูกาล่า* 300 มก. มีสัดส่วนสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก ทั้งสัปดาห์ที่ 36 และสัปดาห์ที่ 48 (ตารางที่ 5)

สำหรับผลลัพธ์หลักร่วมทั้งสอง เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่าหลังจากการรักษาด้วย *นูกาล่า* 300 มก. มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ได้รับคอร์ติโคสเตียรอยด์ โดยไม่ขึ้นกับว่าจะได้รับยากดภูมิคุ้มกันร่วมด้วยหรือไม่

โดยใช้นิยามการปลอดอาการตามที่กำหนดในผลลัพธ์รอง BVAS=0 ร่วมกับ prednisolone/prednisone ≤ 7.5 มก./วัน ผู้ป่วยที่ได้รับ *นูกาล่า* 300 มก. ยังมีระยะเวลาปลอดอาการสะสมสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) และมี



ผู้ป่วยที่ปลอดอาการในสัดส่วนสูงกว่าทั้งในสัปดาห์ที่ 36 และสัปดาห์ที่ 48 ($p < 0.001$) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก

ตารางที่ 5: การวิเคราะห์ผลลัพธ์หลักร่วม (ITT Population)

	จำนวน (%) ของผู้ป่วย	
	ยาหลอก จำนวน 68 ราย	นูกาล่า 300 มก. จำนวน 68 ราย
ระยะเวลาปลอดอาการสะสมในช่วง 52 สัปดาห์		
0 สัปดาห์	55 (81)	32 (47)
>0 ถึง <12 สัปดาห์	8 (12)	8 (12)
12 ถึง <24 สัปดาห์	3 (4)	9 (13)
24 ถึง <36 สัปดาห์	0	10 (15)
≥ 36 สัปดาห์	2 (3)	9 (13)
Odds ratio (mepolizumab/ยาหลอก)		5.91
95% CI	---	2.68, 13.03
p-value	---	<0.001
ผู้ป่วยที่ปลอดอาการในสัปดาห์ที่ 36 และ 48		
Odds ratio (mepolizumab/ยาหลอก)		16.74
95% CI	---	3.61, 77.56
p-value	---	<0.001

Odds ratio >1 แสดงว่าผลของ นูกาล่า เหนือกว่า

การปลอดอาการ: BVAS = 0 ร่วมกับ OCS ขนาด ≤ 4 มก./วัน

การกลับมากำเริบซ้ำ

เมื่อเทียบกับยาหลอก ระยะเวลาจนกระทั่งกำเริบครั้งแรก (นิยามว่าอาการเลวลงซึ่งเกี่ยวข้องกับหลอดเลือดอักเสบ, หืด, หรืออาการทางไซนัสจมูก ซึ่งจำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ หรือยากดภูมิคุ้มกัน หรือพักรักษาในโรงพยาบาล) ในผู้ที่ได้รับ นูกาล่า 300 มก. ยาวนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) นอกจากนี้ ผู้ที่ได้รับ นูกาล่า นั้นมีอัตราการกลับมากำเริบซ้ำต่อปีลดลง 50% เมื่อเทียบกับยาหลอก: 1.14 เทียบกับ 2.27 ตามลำดับ

การลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน



เมื่อเทียบกับยาหลอก อาสาสมัครที่ได้รับ *นูกาล่า* 300 มก. ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานในขนาดเฉลี่ยต่อวันต่ำกว่าในช่วงสัปดาห์ที่ 48 ถึง 52 ($p < 0.001$) อาสาสมัคร 12 ราย (18%) ในกลุ่มที่ได้รับ *นูกาล่า* ขนาด 300 มก. สามารถลดขนาด OCS ลงจนไม่ต้องใช้ยา เทียบกับ 2 คน (3%) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ภายหลังการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังในผู้ที่เป็นโรคหืดชนิดปานกลาง/รุนแรง พบว่าเภสัชจลนศาสตร์ของ mepolizumab แปรผันตามขนาดยาในช่วง 12.5 มก. ถึง 250 มก. โดยเภสัชจลนศาสตร์ของ mepolizumab สอดคล้องกันในอาสาสมัครที่เป็นโรคหืด หรือ EGPA ในอาสาสมัครที่เป็น EGPA พบว่า exposure ของยาในขนาด 300 มก. มีค่าประมาณ 3 เท่าของที่พบในขนาดยา 100 มก. ในผู้ที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูง ในการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์หลังจากได้รับยาขนาด 100 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังเพียงครั้งเดียว ซึ่งดำเนินการในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา mepolizumab ของแต่ละสูตรตำรับสามารถเทียบเคียงกันได้

การดูดซึม

ภายหลังการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังให้กับอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีหรือผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดพบว่า mepolizumab จะถูกดูดซึมอย่างช้า ๆ โดยมีระยะเวลาครึ่งชีวิตเพื่อให้ได้ระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด (T_{max}) ตั้งแต่ 4 ถึง 8 วัน

ภายหลังการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังที่ช่องท้อง ต้นขา หรือแขนเพียงครั้งเดียวให้กับอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมบูรณ์ (absolute bioavailability) ของ mepolizumab อยู่ที่ 64%, 71% และ 75% ตามลำดับ ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหืด ชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมบูรณ์ของ mepolizumab ที่ถูกฉีดเข้าใต้ผิวหนังที่แขนอยู่ในช่วง 74-80% ภายหลังการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังซ้ำ ทุก 4 สัปดาห์ จะมีการสะสมของยาประมาณ 2 เท่าที่ steady state

การกระจายยา

ภายหลังการให้ยา mepolizumab ทางหลอดเลือดดำเพียงครั้งเดียวแก่ผู้ป่วยโรคหืด ค่าเฉลี่ยการกระจายตัวของยา อยู่ที่ 55 ถึง 85 มล./กก.

เมตาบอลิซึม

Mepolizumab เป็น humanized IgG1 monoclonal antibody ที่สามารถทำให้แตกตัวโดย proteolytic enzymes ซึ่งกระจายอยู่ทั่วร่างกายและไม่จำกัดอยู่เฉพาะที่เนื้อเยื่อตับ



การกำจัดยา

ภายหลังการให้ยาทางหลอดเลือดดำเพียงครั้งเดียวแก่ผู้ป่วยโรคหืด ค่าการขจัดยาออกจากร่างกาย (systemic clearance, CL) เฉลี่ยอยู่ในช่วง 1.9 ถึง 3.3 มล./วัน/กก. โดยมีค่าครึ่งชีวิตการกำจัดยาเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 20 วัน ภายหลังการฉีดยา mepolizumab เข้าใต้ผิวหนัง ค่าครึ่งชีวิตการกำจัดยา ($t_{1/2}$) เฉลี่ยอยู่ในช่วง 16 ถึง 22 วัน ในการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรประมาณการได้ว่า mepolizumab มีค่าการขจัดยาออกจากร่างกายอยู่ที่ 3.1 มล./วัน/กก.

ประชากรกลุ่มพิเศษ

จากการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา mepolizumab เพื่อประเมินผลของลักษณะทางประชากรศาสตร์ โดยการวิเคราะห์ข้อมูลที่จำกัดเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาสำหรับปัจจัยด้านเชื้อชาติหรือเพศ

เด็ก

เภสัชจลนศาสตร์ของ mepolizumab ภายหลังการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังในอาสาสมัครอายุ 6-11 ปีที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูงมีความสอดคล้องกันอย่างมากกับเภสัชจลนศาสตร์ที่พบในผู้ใหญ่และวัยรุ่นหลังจากนำน้ำหนักตัวและ bioavailability มาคิดคำนวณด้วย โดย absolute bioavailability ใต้ผิวหนังเกิดขึ้นอย่างสมบูรณ์เมื่อเทียบกับที่พบในผู้ใหญ่และวัยรุ่นที่ 76% Exposure ภายหลังการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังขนาด 40 มก. (กรณีน้ำหนักตัว < 40 กก.) หรือ 100 มก. (กรณีน้ำหนักตัว \geq 40 กก.) คือ 1.32 และ 1.97 เท่าของที่พบในผู้ใหญ่ที่ขนาดยา 100 มก.

การประเมินขนาดยา 40 มก. เมื่อฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 4 สัปดาห์ ในเด็กอายุ 6-11 ปี ที่มีชวงน้ำหนักกว้างคือ 15-70 กก. โดยการสร้างแบบจำลอง PK และเลียนแบบทำนายว่า exposure ของการให้ยาในรูปแบบนี้จะยังคงอยู่ในค่าเฉลี่ย 38% ของผู้ใหญ่ที่ได้รับขนาด 100 มก. โดยการให้ยาในรูปแบบนี้ถือว่ายอมรับได้เนื่องจาก mepolizumab มีดัชนีการรักษาที่กว้าง

เภสัชจลนศาสตร์ของ mepolizumab ในเด็ก (อายุ 6-17 ปี) ที่เป็น EGPA ถูกทำนายโดยใช้แบบจำลองและการเลียนแบบโดยใช้เภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากโรค eosinophilic อื่น ๆ คาดว่าจะสอดคล้องกับที่พบในเด็กที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูง

ผู้ป่วยสูงอายุ (\geq 65 ปี)



ไม่มีการศึกษาโดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุ อย่างไรก็ตาม ในการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากร ไม่มีข้อบ่งชี้ถึงผลของอายุต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ mepolizumab ในช่วงอายุ 12 ถึง 82 ปี

ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาโดยเฉพาะเพื่อประเมินผลของภาวะไตบกพร่องต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ mepolizumab จากการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรพบว่าไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance ระหว่าง 50-80 มล./นาที และมีข้อมูลจำกัดสำหรับผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance <50 มล./นาที

ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาโดยเฉพาะเพื่อประเมินผลของภาวะตับบกพร่องต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ mepolizumab เนื่องจาก mepolizumab แตกตัวโดย proteolytic enzymes ที่กระจายอยู่ทั่วร่างกาย ซึ่งไม่ได้จำกัดเฉพาะในเนื้อเยื่อตับ การเปลี่ยนแปลงการทำงานของตับจึงไม่น่าส่งผลกระทบต่อ การกำจัดยา mepolizumab

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

การก่อมะเร็ง/การกลายพันธุ์

เนื่องจาก mepolizumab เป็น monoclonal antibody จึงไม่ได้ดำเนินการศึกษาเกี่ยวกับความเป็นพิษต่อพันธุกรรมและความสามารถในการก่อมะเร็ง

พิษวิทยาของระบบสืบพันธุ์

การเจริญพันธุ์

ไม่พบความบกพร่องของการเจริญพันธุ์ในการศึกษาเกี่ยวกับการเจริญพันธุ์และพิษวิทยาของระบบสืบพันธุ์ โดยทั่วไป ซึ่งทำการศึกษาในหนู โดยใช้ analogous antibody ที่ยับยั้ง IL-5 ในหนู การศึกษานี้ไม่ได้ครอบคลุมการประเมินไปถึงรุ่นลูก หรือ functional offspring

การตั้งครรภ์

ในลิงพบว่า mepolizumab ไม่มีผลต่อการตั้งท้องหรือตัวอ่อน/ทารกในท้องและการพัฒนาหลังคลอด (รวมถึงการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน) ของลูกถึง ไม่ได้ตรวจสอบความผิดปกติภายในหรือการผิดปกติของโครงสร้างของโครงกระดูก ข้อมูลในลิง cynomolgus แสดงให้เห็นว่า mepolizumab สามารถผ่านรก โดยความเข้มข้นของ mepolizumab ใน



ทารกสูงกว่าในแม่ประมาณ 2.4 เท่า เป็นเวลานานหลายเดือนหลังคลอดและไม่ได้ส่งผลต่อระบบภูมิคุ้มกันของทารก

พิษวิทยา และ/หรือ เภสัชวิทยาในสัตว์ทดลอง

ข้อมูลการศึกษาในสัตว์แสดงให้เห็นว่ายาไม่มีอันตรายใดเป็นพิเศษต่อมนุษย์ซึ่งดำเนินการศึกษาแบบดั้งเดิมเกี่ยวกับเภสัชวิทยาความปลอดภัยหรือการศึกษาความเป็นพิษจากการได้รับยาซ้ำๆ ในลิง การให้ยาทางหลอดเลือดดำและฉีดเข้าใต้ผิวหนังในลิงสัมพันธ์กับการลดระดับ eosinophil ในกระแสเลือดและที่ปอดโดยไม่พบความเป็นพิษ

Eosinophils เกี่ยวข้องกับการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อพยาธิบางชนิด การศึกษาในหนูเมาส์ที่ได้รับ anti-IL-5 antibodies หรือการขาด IL-5 หรือ eosinophils จากกรรมพันธุ์ ไม่พบความบกพร่องของความสามารถในการกำจัดเชื้อพยาธิ

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

Sucrose

Sodium phosphate dibasic heptahydrate

Citric acid monohydrate

Polysorbate 80

EDTA disodium dihydrate

น้ำสำหรับเตรียมยาฉีด

6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ไม่ผสมยานี้กับยาตัวอื่นๆ

6.3 อายุของยา

วันหมดอายุของยาระบุอยู่บนบรรจุภัณฑ์



6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บในตู้เย็น (2 ถึง 8 °ซ) ห้ามแช่แข็ง

ป้องกันจากแสง เก็บยาในกล่องบรรจุภัณฑ์จนกว่าจะนำมาใช้

สามารถนำปากกาและกระบอกฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีดออกมาจากตู้เย็นและเก็บไว้ในกล่องที่ยังไม่เปิดได้นานถึง 7 วัน ที่อุณหภูมิห้อง (ไม่เกิน 30 °ซ) โดยไม่ให้โดนแสง หากนำออกมาจากตู้เย็นนานเกิน 7 วัน ต้องทิ้งยานั้น

จะต้องนำปากกาและกระบอกฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีดมาใช้ภายใน 8 ชั่วโมงหลังเปิดซอง หากไม่ได้ใช้ภายใน 8 ชั่วโมง ต้องทิ้งยานั้น

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

สารละลายยาบรรจุในปากกาพร้อมฉีด (เข็มฉีดอัตโนมัติ)

กระบอกฉีดยาผลิตจากแก้ว type 1 เคลือบซิลิโคน พร้อมเข็มสแตนเลสขนาด 0.5 นิ้ว (12.7 มม.) เบอร์ 29, ประกอบเป็นเข็มฉีดอัตโนมัติ

สารละลายยาบรรจุในกระบอกฉีดยาพร้อมฉีด (กระบอกฉีดยาซึ่งมีระบบความปลอดภัย)

กระบอกฉีดยาผลิตจากแก้ว type 1 เคลือบซิลิโคน พร้อมเข็มสแตนเลสขนาด 0.5 นิ้ว (12.7 มม.) เบอร์ 29 ซึ่งมีปลอกป้องกันเข็ม

6.6 คำแนะนำในการใช้ยา

โปรดอ่านคำแนะนำการใช้ยาฉบับสมบูรณ์พร้อมภาพประกอบในเอกสารกำกับยาสำหรับผู้ป่วย

ข้อมูลหรือขนาดยาบางอย่างอาจไม่ได้มีในทุกประเทศ

7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท แกแล็กโซสมิทไคลน์ (ประเทศไทย) จำกัด

8. เลขทะเบียนตำรับยา

1C 20/67 (NBC)



9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

31 กรกฎาคม 2567

10. วันที่มีการปรับปรุงเอกสาร

12 มีนาคม 2563

Version number: GDS13 / IPI04

Date of issue: 12 มีนาคม 2563

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies.

NUCALA LIQUID 04 TH



NUCALA

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen

Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled syringe

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each pre-filled pen (auto-injector) or pre-filled syringe (safety-syringe) delivers 100 mg mepolizumab in 1 mL (100 mg/mL).

Mepolizumab is a humanised monoclonal antibody (IgG1, kappa), directed against human interleukin-5 (IL-5) produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection

A clear to opalescent, colourless to pale yellow to pale brown solution in a single-use, pre-filled pen or syringe.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic Indications

Severe Eosinophilic Asthma

NUCALA is indicated as add-on maintenance treatment of severe eosinophilic asthma in patients 12 years and older.

Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA)

NUCALA is indicated as add-on treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) in patients 6 years and older.

4.2 Posology and method of administration

NUCALA should only be administered as a subcutaneous injection (see *Use and Handling and Instructions for Use*).



NUCALA may be self-administered by the patient or administered by a caregiver if their healthcare professional determines that it is appropriate and the patient or caregiver are trained in injection techniques.

Populations

Severe Eosinophilic Asthma

Adults and Adolescents (12 years and older)

The recommended dose is 100 mg of *NUCALA* administered by subcutaneous (SC) injection once every 4 weeks.

EGPA

Injection sites should be separated by at least 5 cm apart (see Use and Handling).

Adults and Adolescents (12 years and older)

The recommended dose is 300 mg of *NUCALA* administered by subcutaneous (SC) injection once every 4 weeks.

Children aged 6 to 11 years old:

Children weighing ≥ 40 kg

The recommended dose is 200 mg of *NUCALA* administered by subcutaneous (SC) injection once every 4 weeks.

Children weighing < 40 kg

The recommended dose is 100 mg of *NUCALA* administered by subcutaneous (SC) injection once every 4 weeks.

The safety and efficacy of *NUCALA* have not been established in children less than 6 years of age.

Elderly (65 years or older)

No dosage adjustment is recommended in patients 65 years or older (see *Pharmacokinetics – Special Patient Populations*).

Renal Impairment

Dose adjustments in patients with renal impairment are unlikely to be required (see *Pharmacokinetics – Special Patient Populations*).



Hepatic Impairment

Dose adjustments in patients with hepatic impairment are unlikely to be required (see *Pharmacokinetics – Special Patient Populations*).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to mepolizumab or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

Asthma exacerbations

NUCALA should not be used to treat acute asthma exacerbations.

Asthma-related related adverse events or exacerbations may occur during treatment with *NUCALA*. Patients should be instructed to seek medical advice if their asthma remains uncontrolled or worsens after initiation of treatment with *NUCALA*.

Corticosteroids

Abrupt discontinuation of corticosteroids after initiation of *NUCALA* therapy is not recommended. Reductions in corticosteroid doses, if required, should be gradual and performed under the supervision of a physician.

Hypersensitivity and Administration Reactions

Acute and delayed systemic reactions, including hypersensitivity reactions (e.g. anaphylaxis, urticaria, angioedema, rash, bronchospasm, hypotension), have occurred following administration of *NUCALA*. These reactions generally occur within hours of administration, but in some instances had a delayed onset (i.e., days).

Parasitic Infections

Eosinophils may be involved in the immunological response to some helminth infections. Patients with pre-existing helminth infections were excluded from participation in the clinical programme. Patients with pre-existing helminth infections should be treated for their infection prior to *NUCALA* therapy. If patients become infected whilst receiving treatment with *NUCALA* and do not respond to anti-helminth treatment, temporary discontinuation of *NUCALA* should be considered.

Excipients



This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 100 mg dose, that is to say essentially “sodium-free”.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No formal interaction studies have been performed with *NUCALA*.

Cytochrome P450 enzymes, efflux pumps and protein-binding mechanisms are not involved in the clearance of mepolizumab. Increased levels of pro-inflammatory cytokines (e.g. IL-6), via interaction with their cognate receptors on hepatocytes, have been shown to suppress the formation of CYP450 enzymes and drug transporters, however, elevation of systemic pro-inflammatory markers in severe eosinophilic asthma is minimal and there is no evidence of IL-5 receptor alpha expression on hepatocytes. The potential for interactions with mepolizumab is therefore considered low.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Fertility

There are no fertility data in humans. Animal studies showed no adverse effects of anti-IL5 treatment on fertility (see *Non-Clinical Information*).

Pregnancy

The effect of *NUCALA* on human pregnancy is unknown. No treatment related effects on embryo-foetal or postnatal development have been shown in animal studies (see *Non-Clinical Information*).

NUCALA should be used during pregnancy only if the expected benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus.

Lactation

There are no data regarding the excretion of *NUCALA* in human milk. However, mepolizumab was excreted into the milk of cynomolgous monkeys at concentrations that were less than 0.5% of those detected in plasma.

A decision should be made whether to discontinue breast-feeding or discontinue *NUCALA*, taking into account the importance of breast-feeding to the infant and the importance of the drug to the mother.

4.7 Effects on ability to drive and use machines



There have been no studies to investigate the effect of *NUCALA* on driving performance or the ability to operate machinery. A detrimental effect on such activities would not be anticipated from the pharmacology or adverse reaction profile of *NUCALA*.

4.8 Undesirable effects

Clinical trial data

Severe eosinophilic asthma

The safety of *NUCALA* was studied in a clinical development program in adolescents and adults with severe eosinophilic asthma which included 3 randomised, placebo-controlled, multicentre studies (n=1327). Subjects received either subcutaneous (SC) or intravenous (IV) mepolizumab or placebo during clinical studies of 24-52 weeks duration. Adverse reactions associated with *NUCALA* 100 mg administered subcutaneously (n=263) are presented in the table below. The safety profile of *NUCALA* in severe eosinophilic asthma patients (n=998) treated for a median of 2.8 years (range 4 weeks to 4.5 years) in open-label extension studies was similar to that observed in the placebo-controlled studies.

The frequency of adverse reactions is defined using the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$) and rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$).

System Organ Class	Adverse Reactions	Frequency
Infections & Infestations	Pharyngitis	Common
	Lower respiratory tract infection	Common
	Urinary tract infection	Common
Nervous System Disorders	Headache	Very common
Respiratory, Thoracic & Mediastinal Disorders	Nasal congestion	Common
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain upper	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Eczema	Common



System Organ Class	Adverse Reactions	Frequency
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Back Pain	Common
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	Common
	Injection site reactions*	Common

* The most common symptoms associated with subcutaneous injections included: pain, erythema, swelling, itching, and burning sensation.

EGPA

In a double-blind placebo-controlled study in subjects with EGPA (300 mg *NUCALA* n=68, placebo n=68) no additional adverse reactions were identified to those reported for the severe eosinophilic asthma studies.

Post-marketing data

System Organ Class	Adverse reaction(s)	Frequency
Immune system disorders	Hypersensitivity reactions including anaphylaxis	Rare

Description of selected adverse reactions

Systemic reactions, including hypersensitivity reactions, in EGPA

In the 52-week placebo-controlled study the percentage of patients who experienced systemic (allergic and non allergic) reactions was 6% in the group receiving 300 mg of mepolizumab and 1% in the placebo group. Systemic allergic/hypersensitivity reactions were reported by 4% of patients in the group receiving 300 mg of mepolizumab and 1% of patients in the placebo group. Systemic non-allergic reactions (angioedema) were reported by 1 (1%) patient in the group receiving 300 mg of mepolizumab and no patients in the placebo group.

Local injection site reactions

Severe eosinophilic asthma

In placebo-controlled studies the incidence of local injection site reactions with mepolizumab 100 mg subcutaneous and placebo was 8% and 3%, respectively. These



events were all non-serious, mild to moderate in intensity and the majority resolved within a few days. Local injection site reactions occurred mainly at the start of treatment and within the first 3 injections with fewer reports on subsequent injections. The most common manifestations reported with these events included pain, erythema, swelling, itching, and burning sensation.

EGPA

In the placebo-controlled study, local injection site reactions (e.g., pain, erythema, swelling) occurred at a rate of 15% in patients receiving mepolizumab 300 mg compared with 13% in patients receiving placebo.

4.9 Overdose

There is no clinical experience with overdose of *NUCALA*.

Single doses of up to 1500 mg were administered intravenously in a clinical trial to patients with eosinophilic disease without evidence of dose-related toxicities.

Treatment of overdose

There is no specific treatment for an overdose with *NUCALA*. If overdose occurs, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring as necessary.

Further management should be as clinically indicated or as recommended by the national poisons centre, where available.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

ATC code

Pharmacotherapeutic group: Drugs for obstructive airway diseases, other systemic drugs for obstructive airway diseases

R03DX09

Mechanism of action

NUCALA is a humanised monoclonal antibody (IgG1, kappa), which targets human interleukin-5 (IL-5) with high affinity and specificity. IL-5 is the major cytokine responsible for the growth and differentiation, recruitment, activation and survival of



eosinophils. *NUCALA* inhibits the bioactivity of IL-5 with nanomolar potency by blocking the binding of IL-5 to the alpha chain of the IL-5 receptor complex expressed on the eosinophil cell surface, thereby inhibiting IL-5 signalling and reducing the production and survival of eosinophils.

Pharmacodynamic effects

In clinical trials, reduction in blood eosinophils was observed consistently following treatment with *NUCALA*. The magnitude of reduction in the indicated populations described below were observed within 4 weeks of treatment and were maintained throughout the treatment period.

In patients with severe eosinophilic asthma (adults/adolescents), following a dose of 100 mg administered subcutaneously every 4 weeks for 32 and 52 weeks respectively, the blood eosinophils were reduced to a geometric mean count of 40 cells/ μ L. This corresponds to a geometric mean reduction of 84% and 79% compared to placebo, respectively. This magnitude of blood eosinophils reduction was maintained in severe eosinophilic asthma patients (n=998) treated for a median of 2.8 years (range 4 weeks to 4.5 years) in open-label extension studies.

In children 6 to 11 years old with severe eosinophilic asthma, following either 40 mg (for a weight < 40kg) or 100 mg (for a weight \geq 40 kg) administered subcutaneously every 4 weeks for 52 weeks, the blood eosinophils were reduced to a geometric mean count of 48 and 44 cells/ μ L, respectively with a reduction from baseline of 85% and 87%, respectively.

In patients with EGPA, following a dose of 300 mg administered subcutaneously every 4 weeks for 52 weeks, the blood eosinophils were reduced to a geometric mean count of 38 cells/ μ L. There was a geometric mean reduction of 83% compared to placebo.

Immunogenicity

Consistent with the potentially immunogenic properties of protein and peptide therapeutics, patients may develop antibodies to mepolizumab following treatment.

In subjects who received at least one dose of mepolizumab administered subcutaneously every four weeks, 15/260 (6%) (100 mg, severe eosinophilic asthma), 1/68 (1%) (300 mg, EGPA) had detectable anti-mepolizumab antibodies. The immunogenicity profile of mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients (n=998) treated for a median of 2.8 years (range 4 weeks to 4.5 years) in open-label extension studies was similar to that observed in the placebo-controlled studies.

In children 6 to 11 years with severe eosinophilic asthma following either 40 mg SC (for a weight < 40kg) or 100 mg SC (for a weight \geq 40 kg), 2/35 (6%) had detectable anti-mepolizumab antibodies during the initial short phase of the study. No children had



detectable anti-mepolizumab antibodies during the long-term phase of the study. Across indications neutralising antibodies were detected in one adult subject (with severe eosinophilic asthma). Anti-mepolizumab antibodies did not discernibly impact the PK or PD of mepolizumab treatment in the majority of patients and there was no evidence of a correlation between antibody titres and change in eosinophil level.

Clinical Studies

Severe eosinophilic asthma

The efficacy of *NUCALA* in the treatment of a targeted group of subjects with severe eosinophilic asthma was evaluated in 3 randomised, double-blind, parallel-group clinical studies of between 24-52 weeks duration, in patients aged 12 years and older. These patients either remained uncontrolled (at least two severe exacerbations in the previous 12 months) on their current standard of care, including at least high doses of inhaled corticosteroids (ICS) plus an additional maintenance treatment(s), or were dependent on systemic corticosteroids. Additional maintenance treatments included long-acting beta2 -adrenergic agonists (LABA), leukotriene modifiers, long-acting muscarinic antagonists (LAMA), theophylline, and oral corticosteroids (OCS).

Dose-ranging efficacy MEA112997 (DREAM) study

In MEA112997, a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of 52 weeks duration in 616 patients with severe eosinophilic asthma, mepolizumab significantly reduced clinically significant asthma exacerbations (defined as worsening of asthma requiring use of oral/systemic corticosteroids and/or hospitalisation and/or emergency department visits) when administered in doses of 75 mg, 250 mg or 750 mg intravenously compared to placebo (see Table 1).

Table 1: Frequency of clinically significant exacerbations at week 52 in the intent to treat population

	Intravenous mepolizumab			Placebo n= 155
	75mg n=153	250mg n=152	750mg n=156	
Exacerbation rate/year	1.24	1.46	1.15	2.40
Percent reduction	48%	39%	52%	
Rate ratio (95% CI)	0.52 (0.39, 0.69)	0.61(0.46, 0.81)	0.48 (0.36, 0.64)	
p-value	<0.001	<0.001	<0.001	-

Exacerbation Reduction (MEA115588)



MEA115588 was a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre-study which evaluated the efficacy and safety of *NUCALA* as add-on therapy in 576 patients with severe eosinophilic asthma. This study evaluated the frequency of clinically significant exacerbations of asthma, defined as: worsening of asthma requiring use of oral/systemic corticosteroids and/or hospitalisation and/or emergency department visits.

Patients were aged 12 years of age or older, with a history of two or more asthma exacerbations in the past 12 months and not controlled on their current asthma drug therapies [i.e., high-dose inhaled corticosteroids (ICS) in combination with at least another controller such as long-acting beta₂-adrenergic agonists (LABA) or leukotriene modifiers]. Patients were allowed to be on oral corticosteroid therapy and continued to receive their existing asthma medication during the study. Severe eosinophilic asthma was defined as peripheral blood eosinophils greater than or equal to 150 cells/ μ l within 6 weeks of randomisation (first dose) or blood eosinophils greater than or equal to 300 cells/ μ l within the past 12 months of randomisation.

Patients received either *NUCALA* 100 mg administered subcutaneously (SC), *NUCALA* 75 mg administered intravenously (IV), or placebo treatment once every 4 weeks over 32-weeks.

The primary endpoint, reduction in the frequency of clinically significant exacerbations of asthma was statistically significant ($p < 0.001$). Table 2, provides the results of the primary endpoint and secondary endpoints of MEA115588.

Table 2: Results of primary and secondary endpoints at Week 32 in the Intent to Treat population (MEA115588)

	<i>NUCALA</i> (100 mg SC) N=194	Placebo N=191
Primary endpoint		
Frequency of Clinically Significant Exacerbations		
Exacerbation rate per year	0.83	1.74
Percent reduction	53%	–
Rate ratio (95% CI)	0.47 (0.35, 0.64)	
p-value	<0.001	
Secondary endpoints		
Frequency of Exacerbations requiring hospitalisations/emergency room visits		
Exacerbation rate per year	0.08	0.20
Percent reduction	61%	–
Rate ratio (95% CI)	0.39 (0.18, 0.83)	
p-value	0.015	



Frequency of Exacerbations requiring hospitalisation		
Exacerbations rate per year	0.03	0.10
Percent reduction	69%	–
Rate ratio (95% CI)	0.31 (0.11, 0.91)	
p-value	0.034	
Pre-bronchodilator FEV₁ (mL) at Week 32		
Mean Change from Baseline (SE)	183 (31.1)	86 (31.4)
Difference (mepolizumab vs. placebo)	98	
95% CI	11, 184	
p-value	0.028	
St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) at week 32		
Mean Change from Baseline (SE)	-16.0 (1.13)	-9.0 (1.16)
Difference (mepolizumab vs. placebo)	-7.0	
95% CI	-10.2, -3.8	
p-value	<0.001	

Reduction of exacerbation rate by baseline blood eosinophil count

Table 3 shows the results of a combined analysis of the two exacerbation studies (MEA112997 and MEA115588) by baseline blood eosinophil count. The rate of exacerbations in the placebo arm increased with increasing baseline blood eosinophil count. The reduction rate with mepolizumab was greater in patients with higher blood eosinophil counts.

Table 3: Combined analysis of the rate of clinically significant exacerbations by baseline blood eosinophil count in patients with severe refractory eosinophilic asthma

	Mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC N=538	Placebo N=346
MEA112997+MEA115588		
<150 cells/μL		
n	123	66
Exacerbation rate per year	1.16	1.73
Mepolizumab vs. placebo		
Rate ratio (95% CI)	0.67 (0.46,0.98)	---



	Mepolizumab 75 mg IV/100 mg SC N=538	Placebo N=346
150 to <300 cells/μL		
n	139	86
Exacerbation rate per year	1.01	1.41
Mepolizumab vs. placebo		
Rate ratio (95% CI)	0.72 (0.47,1.10)	---
300 to <500 cells/μL		
n	109	76
Exacerbation rate per year	1.02	1.64
Mepolizumab vs. placebo		
Rate ratio (95% CI)	0.62 (0.41,0.93)	---
\geq500 cells/μL		
n	162	116
Exacerbation rate per year	0.67	2.49
Mepolizumab vs. placebo		
Rate ratio (95% CI)	0.27 (0.19,0.37)	---

Oral Corticosteroid Reduction (MEA115575)

MEA115575 evaluated the effect of *NUCALA* 100 mg SC on reducing the use of maintenance oral corticosteroids (OCS) while maintaining asthma control in subjects with severe eosinophilic asthma who were dependent on systemic corticosteroids. Patients had a peripheral blood eosinophil count of $\geq 300/\mu\text{L}$ in the 12 months prior screening or a peripheral blood eosinophil count of $\geq 150/\mu\text{L}$ at baseline. Patients were administered *NUCALA* or placebo treatment once every 4 weeks over the treatment period. The OCS dose was reduced every 4 weeks during the OCS reduction phase (Weeks 4-20), as long as asthma control was maintained. During the study patients continued their baseline asthma therapy [i.e., high-dose inhaled corticosteroids (ICS) in combination with at least another controller such as long-acting beta₂-adrenergic agonists (LABA) or leukotriene modifiers].

This study enrolled a total of 135 patients: mean age of 50 years, 55% were female, 48% had been receiving oral steroid therapy for at least 5 years, and had a baseline mean prednisone equivalent dose of approximately 13 mg per day.

The primary endpoint was the reduction in daily OCS dose (weeks 20-24) whilst maintaining asthma control compared with patients treated with placebo (see Table 4).

Table 4: Results of the primary and secondary endpoints in the Intent to Treat population (MEA115575).



	<i>NUCALA</i> (100 mg SC) N=69	Placebo N=66
Primary Endpoint		
Percent Reduction in OCS from Baseline at Weeks 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%)
No decrease in OCS/lack of asthma control/ withdrawal from treatment	25 (36%)	37 (56%)
Odds ratio (95% CI)	2.39 (1.25, 4.56)	
p-value	0.008	
Secondary Endpoints		
Reduction in the daily OCS dose (%)		
At least 50% reduction	37 (54%)	22 (33%)
Odds ratio (95% CI)	2.26 (1.10, 4.65)	
p-value	0.027	
Reduction in the daily OCS dose (%)		
To ≤5mg/day	37 (54%)	21 (32%)
Odds ratio (95% CI)	2.45 (1.12, 5.37)	
p-value	0.025	
Reduction in the daily OCS dose		
To 0 mg/Day	10 (14%)	5 (8%)
Odds ratio (95% CI)	1.67 (0.49, 5.75)	
p-value	0.414	
Median Percentage Reduction in Daily OCS Dose		
Median % reduction from baseline (95% CI)	50.0 (20.0, 75.0)	0.0 (-20.0, 33.3)
Median difference (95% CI)	-30.0 (-66.7, 0.0)	
p-value	0.007	

Additionally, health-related quality of life was measured using SGRQ. At Week 24, there was a statistically significant improvement in the mean SGRQ score for *NUCALA* compared with placebo: -5.8 (95% CI: -10.6,-1.0; P=0.019). At Week 24, the proportion of subjects with a clinically meaningful decrease in SGRQ score (defined as a decrease of



at least 4 units from baseline) was greater for *NUCALA* (58%, 40/69) compared with placebo (41%, 27/66).

The long-term efficacy profile of *NUCALA* in severe eosinophilic asthma patients (n=998) treated for a median of 2.8 years (range 4 weeks to 4.5 years) in open-label extension studies MEA115666, MEA115661 and 201312 was generally consistent with the 3 placebo-controlled studies.

Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA)

MEA115921 was a randomised, double-blind, placebo-controlled, 52 week study which evaluated 136 patients ≥ 18 years old with relapsing or refractory EGPA and who were on stable oral corticosteroid therapy (OCS; ≥ 7.5 to ≤ 50 mg/day prednisolone/prednisone). Fifty-three percent (n=72) were also on concomitant stable immunosuppressant therapy.

Patients received a 300 mg dose of *NUCALA* or placebo administered subcutaneously once every 4 weeks in addition to their background prednisolone/prednisone with or without immunosuppressive therapy. The OCS dose was tapered at the discretion of the investigator.

The co-primary endpoints were the total accrued duration of remission, defined as a Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)=0 (no active vasculitis) plus prednisolone/prednisone dose ≤ 4 mg/day, and the proportion of subjects in remission at both 36 and 48 weeks of treatment.

Remission

The co- primary endpoints were the total accrued duration of remission, defined as a Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) =0 plus prednisolone/prednisone dose ≤ 4 mg/day, and the proportion of patients in remission at both 36 and 48 weeks of treatment. BVAS=0 represents no active vasculitis.

Compared with placebo, patients receiving *NUCALA* 300 mg achieved a significantly greater accrued time in remission. Additionally, compared to placebo, a significantly higher proportion of subjects receiving *NUCALA* 300 mg achieved remission at both Week 36 and Week 48 (Table 5).

For both co-primary endpoints, compared with placebo, the beneficial effect observed following mepolizumab 300 mg treatment was present irrespective of if patients were receiving immunosuppressant therapy in addition to background corticosteroids.

Using the secondary endpoint remission definition of BVAS=0 plus prednisolone/prednisone ≤ 7.5 mg/day, patients receiving mepolizumab 300 mg also achieved significantly greater accrued time in remission ($p < 0.001$), and a higher



proportion of patients were in remission at both Week 36 and Week 48 ($p < 0.001$), compared to placebo.

Table 5: Analyses of Co-Primary Endpoints (ITT Population)

	Number (%) of patients	
	Placebo N=68	NUCALA 300 mg N=68
Accrued Duration of Remission Over 52 Weeks		
0 weeks	55 (81)	32 (47)
>0 to <12 weeks	8 (12)	8 (12)
12 to <24 weeks	3 (4)	9 (13)
24 to <36 weeks	0	10 (15)
≥ 36 weeks	2 (3)	9 (13)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)		5.91
95% CI	---	2.68, 13.03
p-value	---	<0.001
Patients in Remission at Weeks 36 and 48	2 (3)	22 (32)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)		16.74
95% CI	---	3.61, 77.56
p-value	---	<0.001

An odds ratio >1 favours *NUCALA*. Remission: BVAS=0 and OCS dose ≤ 4 mg / day.

Relapse

Compared with placebo, the time to first relapse (defined as worsening related to vasculitis, asthma, or sino-nasal symptoms requiring an increase in dose of corticosteroids or immunosuppressive therapy or hospitalisation), was significantly longer for subjects receiving *NUCALA* 300 mg ($p < 0.001$). Additionally, subjects receiving *NUCALA* had a 50% reduction in annualised relapse rate compared with placebo: 1.14 vs 2.27, respectively.

Oral Corticosteroid Reduction

Compared with placebo, subjects receiving *NUCALA* 300 mg had a lower average daily oral corticosteroid dose during Weeks 48 to 52 ($p < 0.001$). In the *NUCALA* 300 mg group, 12 subjects (18%) were able to taper completely off OCS therapy compared with 2 subjects (3%) in the placebo group.

5.2 Pharmacokinetic properties

Following subcutaneous dosing in subjects with moderate/severe asthma, mepolizumab exhibited approximately dose-proportional pharmacokinetics over a dose range of



12.5 mg to 250 mg. Mepolizumab pharmacokinetics were consistent in subjects with asthma, EGPA. The exposure at 300 mg in subjects with EGPA was approximately three times that observed at 100 mg in subjects with severe eosinophilic asthma. In a PK comparability study conducted in healthy subjects, following administration of a single 100 mg subcutaneous dose, mepolizumab pharmacokinetics were comparable between formulations.

Absorption

Following subcutaneous administration to healthy subjects or patients with asthma, mepolizumab was absorbed slowly with a median time to reach maximum plasma concentration (T_{max}) ranging from 4 to 8 days.

Following a single subcutaneous administration in the abdomen, thigh or arm of healthy subjects, mepolizumab absolute bioavailability was 64%, 71% and 75%, respectively. In patients with asthma the absolute bioavailability of mepolizumab administered subcutaneously in the arm ranged from 74-80%. Following repeat subcutaneous administration every 4 weeks, there is approximately a two-fold accumulation at steady state.

Distribution

Following a single intravenous administration of mepolizumab to patients with asthma, the mean volume of distribution is 55 to 85 mL/kg.

Metabolism

Mepolizumab is a humanized IgG1 monoclonal antibody degraded by proteolytic enzymes which are widely distributed in the body and not restricted to hepatic tissue.

Elimination

Following a single intravenous administration to patients with asthma, the mean systemic clearance (CL) ranged from 1.9 to 3.3 mL/day/kg, with a mean terminal half-life of approximately 20 days. Following subcutaneous administration of mepolizumab the mean terminal half-life ($t_{1/2}$) ranged from 16 to 22 days. In the population pharmacokinetic analysis estimated mepolizumab systemic clearance was 3.1 mL/day/kg.

Special Patient Populations

The population pharmacokinetics of mepolizumab were analysed to evaluate the effects of demographic characteristics. Analyses of these limited data suggest that no dose adjustments are necessary for race or gender.

Children



Mepolizumab pharmacokinetics following subcutaneous administration in subjects 6 to 11 years old with severe eosinophilic asthma were broadly consistent with adults and adolescents after accounting for bodyweight and bioavailability. The absolute subcutaneous bioavailability appears complete compared to that observed in adults and adolescents of 76%. Exposure following subcutaneous administration of either 40 mg (for a weight < 40kg) or 100 mg (for a weight \geq 40 kg) was 1.32 and 1.97 times of that observed in adults at 100 mg.

Investigation of a 40 mg subcutaneous dosing regimen administered every 4 weeks in children 6 to 11 years old over a 15-70 kg broad weight range by PK modelling and simulation predicts that the exposure of this dosing regimen would remain on average within 38% of adults at 100 mg. This dosing regimen is considered acceptable due to the wide therapeutic index of mepolizumab.

Mepolizumab pharmacokinetics in children (6 to 17 years old) with EGPA were predicted using modelling and simulation, based on pharmacokinetics in other eosinophilic diseases, and are expected to be consistent with those observed in children with severe eosinophilic asthma.

Elderly patients (\geq 65 years old)

No formal studies have been conducted in elderly patients. However, in the population pharmacokinetic analysis, there was no indication of an effect of age on the pharmacokinetics of mepolizumab over the age range of 12 to 82 years.

Renal impairment

No formal studies have been conducted to investigate the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of mepolizumab. Based on population pharmacokinetic analyses, no dose adjustment is required in patients with creatinine clearance values between 50-80 mL/min. There are limited data available in patients with creatinine clearance values <50 mL/min.

Hepatic impairment

No formal studies have been conducted to investigate the effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of mepolizumab. Since mepolizumab is degraded by widely distributed proteolytic enzymes, not restricted to hepatic tissue, changes in hepatic function are unlikely to have any effect on the elimination of mepolizumab.



5.3 Preclinical safety data

Carcinogenesis/mutagenesis

As mepolizumab is a monoclonal antibody, no genotoxicity or carcinogenicity studies have been conducted.

Reproductive Toxicology

Fertility

No impairment of fertility was observed in a fertility and general reproduction toxicity study in mice performed with an analogous antibody that inhibits IL-5 in mice. This study did not include a littering or functional offspring assessment.

Pregnancy

In monkeys, mepolizumab had no effect on pregnancy or on embryonic/foetal and postnatal development (including immune function) of the offspring. Examinations for internal or skeletal malformations were not performed. Data in cynomolgus monkeys demonstrate that mepolizumab crosses the placenta. Concentrations of mepolizumab were approximately 2.4 times higher in infants than in mothers for several months post partum and did not affect the immune system of the infants.

Animal toxicology and pharmacology

Non-clinical data reveal no special hazards for humans based on conventional studies of safety pharmacology or repeated dose toxicity studies in monkeys. Intravenous and subcutaneous administration to monkeys was associated with reductions in peripheral and lung eosinophil counts, with no toxicological findings.

Eosinophils have been associated with immune system responses to some parasitic infections. Studies conducted in mice treated with anti-IL-5 antibodies or genetically deficient in IL-5 or eosinophils have not shown impaired ability to clear parasitic infections.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of Excipients

Sucrose

Sodium phosphate dibasic heptahydrate



Citric acid monohydrate

Polysorbate 80

EDTA disodium dihydrate

Water for injection

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf Life

The expiry date is indicated on the packaging.

6.4 Special Precautions for Storage

Store in refrigerator (2-8°C). Do not freeze.

Protect from light. Store in the original carton until use.

The pre-filled pen and pre-filled syringe can be removed from the refrigerator and kept in the unopened carton for up to 7 days at room temperature (up to 30°C), when protected from light. Discard if left out of the refrigerator for more than 7 days.

The pre-filled pen or pre-filled syringe must be administered within 8 hours once the pack is opened. Discard if not administered within 8 hours.

6.5 Nature and Contents of Container

Solution for injection in pre-filled pen (auto-injector)

1 mL siliconised, Type I glass syringe with 0.5 inch (12.7 mm), 29 gauge, stainless steel needle assembled as an auto-injector.

Solution for injection in pre-filled syringe (safety syringe)

1 mL siliconised, Type I glass syringe with 0.5 inch (12.7 mm), 29 gauge, stainless steel needle assembled with a needle guard.

6.6 Instructions for Use/Handling

See the Instructions for Use leaflet for complete administration instructions with illustrations in Patient Information Leaflet.



Not all presentations are available in every country.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

GlaxoSmithKline (Thailand) Ltd.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

1C 20/67 (NBC)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION

31 July 2024

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

12 March 2020

Version number: GDS13/IPI04

Date of issue: 12 March 2020

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies.

NUCALA LIQUID 04 TH