



Charakterystyka Produktu Leczniczego

ANEKS I

Spis treści

ANEKS I	3
1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO	4
2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY	4
3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA	4
4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE	5
5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE	14
6. DANE FARMACEUTYCZNE.....	34
7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU	36
8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU	36
9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA.....	37
10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO.....	37

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tezspire 210 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Tezspire 210 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ampułko-strzykawka

Każda ampułko-strzykawka zawiera 210 mg tezepelumabu w 1,91 ml roztworu (110 mg/ml).

Wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony zawiera 210 mg tezepelumabu w 1,91 ml roztworu (110 mg/ml).

Tezepelumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese hamster ovary, CHO).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 48 mg L-proliny i 0,19 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 210 mg (1,91 ml).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)

Roztwór przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Astma

Produkt leczniczy Tezspire jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym.

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (ang. chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)

Produkt leczniczy Tezspire, wraz z kortykosteroidami donosowymi, jest wskazany jako terapia uzupełniająca w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią CRSwNP, u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarzy mających doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu chorób, w których wskazane jest stosowanie produktu leczniczego Tezspire (patrz punkt 4.1).

Dawkowanie

Produkt leczniczy Tezspire jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Decyzję o kontynuacji leczenia należy podejmować co najmniej raz w roku na podstawie stopnia kontroli choroby u pacjenta.

Astma

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsi)

Zalecana dawka wynosi 210 mg tezepelumabu we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie.

CRSwNP

Zalecana dawka u dorosłych pacjentów wynosi 210 mg tezepelumabu we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki, dawkę należy podać tak szybko, jak to możliwe. Następnie pacjent może wznowić przyjmowanie leku w zaplanowanym dniu podania. Jeśli akurat wypada pora przyjęcia kolejnej dawki, należy ją podać zgodnie z planem. Nie wolno podawać podwójnej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tezpire u dzieci w wieku poniżej 12 lat w leczeniu astmy. Dane nie są dostępne.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tezpire u dzieci w wieku poniżej 18 lat w leczeniu CRSwNP. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tezpire podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Pacjent może samodzielnie wykonać wstrzyknięcie lub opiekun pacjenta może podać ten produkt leczniczy po przeszkoleniu w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych. Należy odpowiednio przeszkolić pacjentów i (lub) ich opiekunów w zakresie przygotowania i podawania produktu leczniczego Tezpire przed jego zastosowaniem, zgodnie z „Instrukcją użycia”.

Produkt leczniczy Tezpire należy wstrzykiwać w udo lub w brzuch, z wyjątkiem obszaru położonego w odległości 5 cm od pępka. Jeśli wstrzyknięcie wykonywane jest przez pracownika fachowego personelu medycznego lub opiekuna, można także wykorzystać górną część ramienia. Pacjent nie powinien samodzielnie wykonywać

wstrzyknięcia w ramię. Produktu nie należy podawać we wstrzyknięciu w miejsca, w których skóra jest bolesna, zasiniona, zaczerwieniona lub stwardniała.

Zaleca się rotacyjną zmianę miejsca wstrzyknięcia przy każdym podaniu. Szczegółowe instrukcje dotyczące podawania produktu z użyciem ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego przedstawiono w „Instrukcji użycia”.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nagłe zaostrzenia astmy

Nie należy stosować produktu leczniczego Tezpire w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy.

Podczas leczenia mogą wystąpić objawy astmy lub zaostrzenia choroby. Należy poinstruować pacjentów, aby zgłosili się po pomoc medyczną, jeśli astma nadal nie będzie kontrolowana lub objawy nasiliły się po rozpoczęciu leczenia.

Kortykosteroidy

Nie zaleca się nagłego przerywania stosowania kortykosteroidów po rozpoczęciu leczenia. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów, jeśli właściwe, powinno następować stopniowo i pod nadzorem lekarza.

Reakcje nadwrażliwości

Po podaniu tezepelumabu mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości (np. anafilaksja, wysypka) (patrz punkt 4.8). Takie reakcje mogą wystąpić w ciągu kilku godzin od podania, ale w niektórych przypadkach ich wystąpienie jest opóźnione (tj. o kilka dni).

Przebyta anafilaksja niezwiązana z tezepelumabem może być czynnikiem ryzyka wystąpienia anafilaksji po podaniu produktu leczniczego Tezspire. Zgodnie z praktyką kliniczną pacjentów należy monitorować przez odpowiedni czas po podaniu produktu leczniczego Tezspire.

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości (np. anafilaksja), podawanie tezepelumabu należy niezwłocznie przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Ciężkie zakażenia

Zablokowanie limfopoetyny zrębu grasicy (ang. thymic stromal lymphopoietin, TSLP) może teoretycznie zwiększać ryzyko ciężkich zakażeń. W badaniach kontrolowanych placebo nie zaobserwowano zwiększenia liczby ciężkich zakażeń po zastosowaniu tezepelumabu.

Pacjenci z rozpoznanymi wcześniej ciężkimi zakażeniami powinni być leczeni przed rozpoczęciem terapii tezepelumabem. Jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie podczas leczenia tezepelumabem, leczenie tezepelumabem należy przerwać do czasu ustąpienia ciężkiego zakażenia.

Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe

W długoterminowym badaniu klinicznym zaobserwowano dysproporcję liczbową w zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z układem krążenia u pacjentów leczonych tezepelumabem w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo. Nie wykazano związku przyczynowego między stosowaniem tezepelumabu a częstością występowania tych zdarzeń ani nie zidentyfikowano populacji pacjentów ze zwiększonym ryzykiem ich występowania.

Należy poinformować pacjentów o przedmiotowych lub podmiotowych objawach wskazujących na zdarzenie ze strony układu krążenia (na przykład ból w klatce piersiowej, duszność, złe samopoczucie, zawroty głowy lub omdlenia) i o konieczności niezwłocznego zwrócenia się o pomoc lekarską, jeśli takie objawy wystąpią. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zdarzenie sercowo-naczyniowe podczas leczenia tezepelumabem, leczenie tezepelumabem należy przerwać do czasu

ustabilizowania się nagłego zdarzenia.

Obecnie nie ma danych dotyczących ponownego leczenia pacjentów, u których wystąpiło ciężkie zdarzenie sercowo-naczyniowe lub ciężkie zakażenie.

Zakażenia pasożytnicze (zakażenia pasożytami jelitowymi)

TSLP może brać udział w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zakażenia pasożytami jelitowymi.

Pacjenci z rozpoznanymi zakażeniami pasożytami jelitowymi zostali wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Nie wiadomo, czy tezepelumab może wywierać wpływ na odpowiedź pacjentów na zakażenia pasożytami jelitowymi.

Pacjenci z rozpoznanymi wcześniej zakażeniami pasożytami jelitowymi powinni być leczeni przed rozpoczęciem terapii tezepelumabem. Jeśli pacjenci zakażą się podczas leczenia i nie wystąpi u nich odpowiedź na leczenie przeciwpasożytnicze, terapię tezepelumabem należy przerwać do czasu ustąpienia zakażenia.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 210 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera 48 mg L-proliny w każdej dawce 210 mg (1,91 ml). L-prolina może być szkodliwa dla pacjentów z hiperprolinemią.

Ten produkt leczniczy zawiera 0,19 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 210 mg (1,91 ml). Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe atenuowane drobnoustroje u pacjentów otrzymujących tezepelumab.

W randomizowanym badaniu klinicznym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, w którym uczestniczyło 70 pacjentów w wieku od 12 do 21 lat z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, leczenie tezepelumabem nie wyda-

wało się wpływać na humoralne odpowiedzi przeciwciał indukowane sezonową czterowalentną szczepionką przeciw grypie.

Nie należy spodziewać się wystąpienia klinicznie istotnego wpływu tezepelumabu na farmakokinetykę podawanych jednocześnie produktów leczniczych na astmę. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że powszechnie stosowane na astmę produkty lecznicze podawane jednocześnie (w tym antagoniści receptora leukotrienowego, teofilina/aminofilina i doustne kortykosteroidy) nie wywierały żadnego wpływu na klirens tezepelumabu.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania tezepelumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Ludzkie przeciwciała IgG, takie jak tezepelumab, przenikają przez barierę łożyska; w związku z tym, produkt Tezspire może zostać przekazany przez matkę rozwijającemu się płodowi.

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Tezspire w okresie ciąży, chyba że oczekiwane korzyści dla kobiety w ciąży przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy tezepelumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie IgG przenikają do mleka ludzkiego w ciągu kilku pierwszych dni po urodzeniu, a wkrótce po tym ich stężenie zmniejsza się; dlatego nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią w tym krótkim okresie.

W tym szczególnym okresie należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie tezepelumabu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

Później, tezepelumab może być stosowany podczas karmienia piersią, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjentki.

Informacje na temat przenikania tezepelumabu do mleka zwierząt (małpy cynomolgus), patrz punkt 5.3.

Płodność

Brak danych dotyczących płodności u ludzi. Badania przeprowadzane na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu leczenia tezepelumabem na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tezspire nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia astmy były bóle stawów (3,8%) i zapalenie gardła (4,1%), a w trakcie leczenia CRSwNP – zapalenie gardła (5,4%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela 1 przedstawia działania niepożądane z badań klinicznych trwających 52 tygodnie z udziałem pacjentów z ciężką postacią astmy i CRSwNP, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Tezspire, oraz z doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1 Wykaz działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie gardła ^a	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna)	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^b	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ^c	Często

^a Zapalenie gardła zdefiniowano według następujących grup terminów preferowanych: zapalenie gardła, bakteryjne zapalenie gardła, paciorkowcowe zapalenie gardła i wirusowe zapalenie gardła.

^b Wysypkę zdefiniowano według następujących grup terminów preferowanych: wysypka, wysypka ze świądem, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamista, wysypka plamkowa.

^c Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W analizie zbiorczej danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania z badań PATHWAY i NAVIGATOR, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. rumień w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia) występowały u 3,8% pacjentów leczonych tezepelumabem w dawce 210 mg podawanej podskórnie co 4 tygodnie (Q4W).

Dzieci i młodzież

Do badania III fazy NAVIGATOR trwającego 52 tygodnie zakwalifikowano łącznie 82 pacjentów z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z ciężką, niekontrolowaną astmą (patrz punkt 5.1). Profil bezpieczeństwa stosowania produktu u młodzieży był na ogół podobny do profilu bezpieczeństwa w ogólnej populacji badania.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9. Przedawkowanie

W badaniach klinicznych pacjentom chorym na astmę podawano podskórnie dawki do 280 mg co 2 tygodnie (Q2W), a dawki do 700 mg podawano dożylnie co 4 tygodnie (Q4W) i nie zaobserwowano dowodów na występowanie działań toksycznych związanych z dawką.

Nie ma swoistego leczenia w przypadku przedawkowania tezepelumabu. Po przedawkowaniu należy zastosować leczenie podtrzymujące z odpowiednim monitorowaniem, w razie konieczności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki o działaniu ogólnym stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, kod ATC: R03DX11

Mechanizm działania

Tezepelumab jest przeciwciałem monoklonalnym (IgG2 λ) skierowanym przeciwko limfopoetynie zrębu grasicy (ang. thymic stromal lymphopoietin, TSLP), uniemożliwiającym jej interakcję z heterodimerycznym receptorem dla TSLP. W przebiegu astmy i CRSwNP, czynniki wyzwalające, zarówno alergiczne, jak i niealergiczne, wywołują wytwarzanie TSLP. Zablokowanie TSLP przez tezepelumab powoduje zmniejszenie stężenia wielu biomarkerów i cytokin związanych ze stanem zapalnym dróg oddechowych i błony śluzowej w astmie i CRSwNP (np. eozynofile we krwi, eozynofile w błonie podśluzowej dróg oddechowych, IgE, FeNO, IL-5 i IL-13). Jednak mechanizm działania tezepelumabu w astmie i CRSwNP nie został ostatecznie ustalony.

Działanie farmakodynamiczne

Wpływ na eozynofile we krwi oraz biomarkery stanu zapalnego i cytokiny

W badaniach klinicznych z astmą podawanie tezepelumabu w dawce 210 mg podskórną co 4 tygodnie prowadziło do zmniejszenia liczby eozynofili we krwi, FeNO, stężenia IL-5, stężenia IL-13 i stężenia IgE w surowicy względem wartości początkowych w porównaniu z placebo. Stężenie tych markerów zmniejszało się niemal maksymalnie po dwóch tygodniach leczenia, z wyjątkiem IgE, których miano zmniejszało się wolniej. Ten wpływ utrzymywał się w trakcie całego leczenia.

W badaniu klinicznym z CRSwNP podawanie tezepelumabu w dawce 210 mg podskórną co 4 tygodnie spowodowało zmniejszenie liczby

biomarkerów stanu zapalnego (eozynofilów we krwi, FeNO [u uczestników z jednocześnie występującą astmą] i stężenia IgE w surowicy).

Wpływ na eozynofile w błonie podśluzowej dróg oddechowych

W badaniu klinicznym podawanie tezepelumabu w dawce 210 mg podskórnie co 4 tygodnie prowadziło do zmniejszenia liczby eozynofilów w błonie podśluzowej o 89% w porównaniu ze zmniejszeniem o 25% obserwowanym po podaniu placebo. Zmniejszenie tych wartości było obserwowane niezależnie od początkowego stężenia biomarkerów stanu zapalnego.

Immunogenność

U pacjentów z astmą (badanie NAVIGATOR) przeciwciała przeciwlekowe (ang. anti-drug antibodies, ADA) wykryto w dowolnym momencie u 26 (4,9%) z 527 pacjentów, którzy otrzymali tezepelumab według zalecanego schematu dawkowania w trakcie badania trwającego 52 tygodnie. Spośród tych 26 pacjentów u 10 pacjentów (1,9% pacjentów leczonych tezepelumabem) rozwinęły się ADA związane z leczeniem, a u 1 pacjenta (0,2% pacjentów leczonych tezepelumabem) powstały przeciwciała neutralizujące. Miana ADA były na ogół małe i często przemijające. Nie zaobserwowano dowodów na wpływ ADA na farmakokinetykę, farmakodynamikę, skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania leku.

U pacjentów z CRSwNP (badanie WAYPOINT) odpowiedź w postaci ADA związanych z leczeniem rozwinęła się u 6 (4%) ze 164 pacjentów leczonych tezepelumabem w dawce 210 mg podawanej podskórnie co 4 tygodnie w okresie leczenia trwającym 52 tygodnie. Neutralizujące działanie przeciwciał stwierdzono u 1 pacjenta z obecnością ADA. Chociaż nie zaobserwowano widocznego wpływu ADA na farmakokinetykę, farmakodynamikę, skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania leku, liczba pacjentów z ADA występującymi podczas leczenia była niewystarczająca do dokonania formalnej oceny w CRSwNP.

Skuteczność kliniczna

Astma

Skuteczność tezepelumabu oceniano w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, prowadzonych

metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych (PATHWAY i NAVIGATOR), trwających 52 tygodnie, w których uczestniczyło łącznie 1609 pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą. U pacjentów włączanych do obu badań nie wymagano minimalnej początkowej liczby eozynofiliów we krwi ani obecności innych biomarkerów stanu zapalnego (np. FeNO lub IgE).

PATHWAY było 52-tygodniowym badaniem dotyczącym liczby zaostrzeń choroby, do którego włączono 550 pacjentów (w wieku 18 lat i starszych) z ciężką, niekontrolowaną astmą. Uczestnicy badania otrzymywali tezepelumab w dawce 70 mg podskórnie Q4W, tezepelumab w dawce 210 mg podskórnie Q4W, tezepelumab w dawce 280 mg podskórnie Q2W lub placebo. Wymagano, aby pacjenci mieli w wywiadzie 2 lub więcej zaostrzeń astmy wymagających doustnego lub systemowego leczenia kortykosteroidami lub 1 zaostrzenie astmy wymagające hospitalizacji w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

NAVIGATOR było 52-tygodniowym badaniem dotyczącym liczby zaostrzeń choroby, do którego włączono ogółem 1061 pacjentów (dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych) z ciężką, niekontrolowaną astmą. Uczestnicy badania otrzymywali tezepelumab w dawce 210 mg podskórnie Q4W lub placebo. Wymagano, aby pacjenci mieli w wywiadzie 2 lub więcej zaostrzeń astmy wymagających doustnego lub systemowego leczenia kortykosteroidami lub wymagających hospitalizacji w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Zarówno w badaniu PATHWAY, jak i w badaniu NAVIGATOR wymagano uzyskania przez pacjentów wyniku 1,5 lub więcej w Kwestionariuszu Kontroli Astmy 6 (ACQ-6) w fazie przesiewowej oraz zmniejszonej czynności płuc (FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela poniżej 80% wartości należnej u osób dorosłych i poniżej 90% wartości należnej u młodzieży) w fazie początkowej. Wymagano, aby pacjenci byli regularnie leczeni średnimi lub dużymi dawkami wziewnych kortykosteroidów (ICS) i co najmniej jednym dodatkowym lekiem podawanym w celu kontroli astmy z doustnym kortykosteroidem (OCS) lub bez doustnego kortykosteroidu. Dużą dawkę ICS zdefiniowano jako $> 500 \mu\text{g}$ propionianu flutykazonu lub jego odpowiednika na dobę. Średnią dawkę ICS zdefiniowano jako $> 250 \mu\text{g}$ do $500 \mu\text{g}$ propionianu flutykazonu lub jego odpowiednika na dobę w badaniu PATHWAY oraz jako $500 \mu\text{g}$ propionianu flutykazonu lub jego odpo-

wiednika na dobę w badaniu NAVIGATOR. Przez cały okres trwania badań pacjenci kontynuowali swoje podstawowe leczenie astmy.

W tabeli 2 poniżej przedstawiono dane demograficzne i charakterystykę początkową w obu badaniach.

Tabela 2 Dane demograficzne i charakterystyka początkowa w badaniach nad astmą

	PATHWAY N=550	NAVIGATOR N=1059
Średnia wieku (lata) (SD)	52 (12)	50 (16)
Kobiety (%)	66	64
Rasa biała (%)	92	62
Rasa czarna lub Afroamerykanie (%)	3	6
Rasa azjatycka (%)	3	28
Osoby pochodzenia iberyjskiego lub latyno-amerykańskiego (%)	1	15
Średni czas trwania astmy (lata) (SD)	17 (12)	22 (16)
Niepalenie nigdy tytoniu w przeszłości (%)	81	80
Stosowanie dużych dawek ICS (%)	49	75
Stosowanie OCS (%)	9	9
Średnia liczba zaostrzeń w minionym roku (SD)	2,4 (1,2)	2,8 (1,4)
Średni początkowy % wartości należnej FEV ₁ (SD)	60 (13)	63 (18)
Średnia wartość FEV ₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (L) (SD)	1,9 (0,6)	1,8 (0,7)
Średnia zmiana wartości FEV ₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela w teście odwracalności obturacji (%) (SD)	23 (20)	15 (15)
Średnia początkowa liczba EOS we krwi (komórki/ μ l) (SD)	371 (353)	340 (403)
Liczba EOS we krwi ≥ 150 komórek/ μ l (%)	76	74

Obecność alergii (%) ^a	46	64
Średnie stężenie FeNO (ppb) (SD)	35 (39)	44 (41)
FeNO ≥ 25 ppb (%)	44	59
Średni wynik ACQ-6 (SD)	2,7 (0,8)	2,8 (0,8)
Liczba EOS we krwi ≥ 150 komórek/μl oraz FeNO ≥ 25 ppb (%)	38	47

^a Obecność alergii zdefiniowana jako dodatni wynik testu na obecność IgE w surowicy swoistych dla dowolnego całorocznego alergenów wziewnego w panelu FEIA.

ACQ-6, Kwestionariusz kontroli astmy 6; EOS, eozynofile; FEIA, badanie techniką fluoro-immuno-enzymatyczną; FeNO, stężenie tlenku azotu w wydychanym powietrzu; FEV₁, natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; ICS, wziewny kortykosteroid; IgE, immunoglobulina E; OCS, doustny kortykosteroid; ppb, części na miliard; SD, odchylenie standardowe.

Wyniki podsumowane poniżej dotyczą zalecanej dawki tezepelumabu 210 mg podawanej podskórnie według schematu Q4W.

Zaostrzenia

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach PATHWAY i NAVIGATOR był odsetek ciężkich zaostrzeń astmy ocenianych przez ponad 52 tygodnie. Ciężkie zaostrzenia astmy zostały zdefiniowane jako pogorszenie astmy wymagające zastosowania lub zwiększenia dawki doustnego kortykosteroidu lub kortykosteroidu o działaniu ogólnoustrojowym przez co najmniej 3 dni lub pojedynczego wstrzyknięcia kortykosteroidu w postaci o przedłużonym uwalnianiu i (lub) wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym, podczas której konieczne było użycie kortykosteroidu doustnego lub kortykosteroidu o działaniu ogólnoustrojowym i (lub) hospitalizacja.

W obu badaniach, PATHWAY i NAVIGATOR, u pacjentów otrzymujących tezepelumab doszło do znamiennej zmniejszenia rocznego odsetka ciężkich zaostrzeń astmy w porównaniu z placebo (tabela 3 i tabela 4). U pacjentów leczonych tezepelumabem wystąpiło także mniej zaostrzeń wymagających wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym i (lub) hospitalizacji w porównaniu z placebo. W badaniach

PATHWAY i NAVIGATOR liczba ciężkich zaostrzeń astmy wymagających wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym i (lub) hospitalizacji zmniejszyła się odpowiednio o 85% i 79% po podskórnym podaniu tezepelumabu w dawce 210 mg co 4 tygodnie.

Tabela 3 Odsetek ciężkich zaostrzeń w 52. tygodniu badania NAVIGATOR^a

	Tezepelumab (N=528)	Placebo (N=531)
Roczny odsetek ciężkich zaostrzeń astmy		
Odsetek	0,93	2,10
Współczynnik częstości (95% CI)	0,44 (0,37; 0,53)	
Wartość p	<0,001	

^a Czas narażenia na ryzyko zdefiniowano jako całkowity czas trwania okresu, w którym może wystąpić nowe zaostrzenie (tj. całkowity czas obserwacji po odjęciu czasu zaostrzenia i 7 kolejnych dni). CI, przedział ufności

Tabela 4 Odsetek ciężkich zaostrzeń w 52. tygodniu badania PATHWAY^a

	Tezepelumab (N=137)	Placebo (N=138)
Roczny odsetek ciężkich zaostrzeń astmy		
Odsetek	0,20	0,72
Współczynnik częstości (95% CI)	0,29 (0,16; 0,51)	
Wartość p	<0,001	

^a Czas narażenia na ryzyko zdefiniowano jako całkowity czas obserwacji. CI, przedział ufności

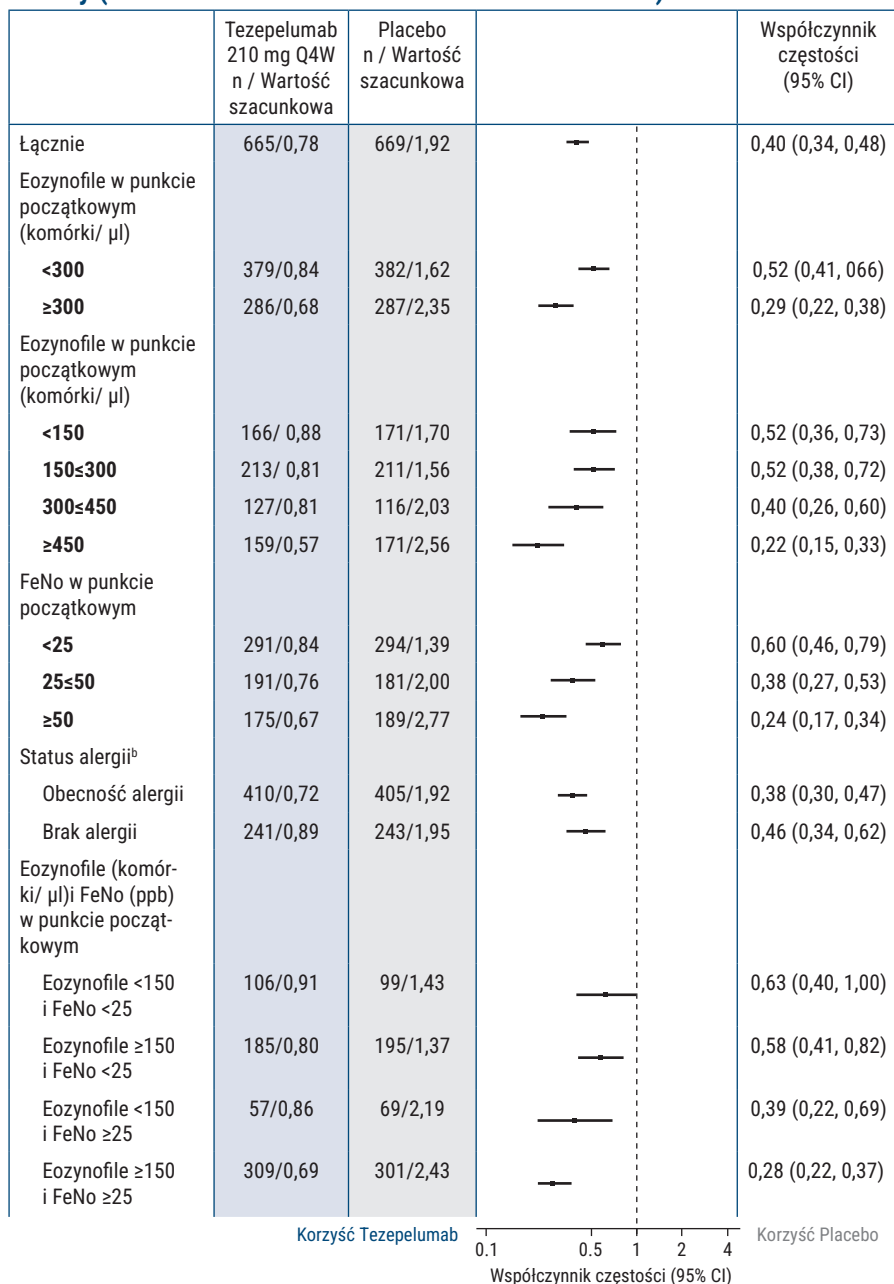
Analiza podgrup

W badaniu NAVIGATOR tezepelumab wykazywał zmniejszenie odsetka ciężkich zaostrzeń astmy bez względu na początkową liczbę eozynofiliów we krwi, wartość FeNO, jak również występowanie alergii (określane za pomocą badania IgE swoistych dla całorocznych alergenów wziewnych).

Podobne wyniki zaobserwowano w badaniu PATHWAY. Patrz Rycina 1.

W badaniu NAVIGATOR, zmniejszenie częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy było większe wraz ze zwiększeniem początkowej liczby eozynofiliów we krwi i wartości FeNO (współczynnik częstości = 0,79 [95% CI: 0,48; 1,28] dla pacjentów zarówno z początkową liczbą eozynofiliów we krwi < 150 komórek/ μ l i początkową wartością FeNO < 25 ppb; współczynnik częstości = 0,30 [95% CI: 0,23; 0,40], jak i dla pacjentów z początkową liczbą eozynofili we krwi $\geq$ 150 komórek/ μ l i początkową wartością FeNO $\geq$ 25 ppb).

Rycina 1 Roczny współczynnik częstości zaostrzeń ciężkiej astmy w ciągu 52 tygodni w zależności od różnych początkowych biomarkerów dla pełnej analizy (zbiorcze dane z badań NAVIGATOR i PATHWAY)^a



^a Czas ryzyka jest zdefiniowany jako całkowity czas, w którym może wystąpić nowe zaostrzenie (tj. całkowity czas obserwacji po odjęciu czasu w trakcie zaostrzenia i 7 kolejnych dni).

^b Status alergii zdefiniowany przez wynik IgE w surowicy specyficzny dla dowolnego całorocznego alergenów w powietrzu w panelu FEIA.

Czynność płuc

Zmiana FEV₁ względem wartości początkowej była oceniana jako drugorzędowy punkt końcowy w badaniu NAVIGATOR. W porównaniu z placebo, stosowanie tezepelumabu zapewniało klinicznie istotną poprawę średniej zmiany FEV₁ względem wartości początkowej (tabela 5).

Wyniki zgłaszane przez pacjentów

Zmiany w wyniku kwestionariusza ACQ-6, standaryzowanego kwestionariusza jakości życia z astmą dla osób w wieku 12 lat i starszych (ang. Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for ages 12 and older, AQLQ(S)+12) względem wartości początkowej oraz tygodniowe średnie wyniki z Dzienniczka objawów astmy (ang. Asthma Symptom Diary, ASD) były oceniane jako drugorzędowe punkty końcowe w badaniu NAVIGATOR. Nasilenie świszczącego oddechu, duszności, kaszlu i ucisku w klatce piersiowej oceniano dwa razy na dobę (rano i wieczorem). Przebudzenia w nocy i aktywność oceniano codziennie. Całkowity wynik ASD obliczano jako średnią 10 pozycji (tabela 5).

Poprawa wyników ACQ-6 i AQLQ(S)+12 była widoczna już po odpowiednio 2 tygodniach i 4 tygodniach od podania tezepelumabu i utrzymywała się do tygodnia 52. włącznie w obu badaniach.

Tabela 5 Wyniki kluczowych drugorzędowych punktów końcowych w 52. tygodniu w badaniu NAVIGATOR^a

	Tezepelumab	Placebo
FEV ₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela		
N	527	531
Zmiana średniej LS względem wartości początkowej (L)	0,23	0,10
Różnica średniej LS względem placebo (L) (95% CI)	0,13 (0,08; 0,18)	
Wartość p	<0,001	
Całkowity wynik AQLQ(S)+12		
N	525	526
Zmiana średniej LS względem wartości początkowej	1,48	1,14
Różnica względem placebo (95% CI)	0,33 (0,20; 0,47)	
Wartość p	<0,001	
Wynik ACQ-6		
N	527	531
Zmiana średniej LS względem wartości początkowej	-1,53	-1,20
Różnica względem placebo (95% CI)	-0,33 (-0,46; -0,20)	
Wartość p	<0,001	
ASD		
N	525	531
Zmiana średniej LS względem wartości początkowej	-0,70	-0,59
Różnica względem placebo (95% CI)	-0,11 (-0,19; -0,04)	
Wartość p	0,004	

^a Wartości szacunkowe otrzymano w modelu mieszanym dla powtarzanych pomiarów (MMRM), wykorzystując wszystkie dostępne dane

uzyskane od pacjentów z co najmniej 1 zmianą względem wartości początkowej, w tym dane uzyskane po przerwaniu leczenia.

ACQ-6, Kwestionariusz Kontroli Astmy 6; AQLQ(S)+12, standaryzowany kwestionariusz jakości życia z astmą dla osób w wieku 12 lat i starszych; ASD, Dzienniczek objawów astmy; CI, przedział ufności; FEV₁, natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; LS, metoda najmniejszych kwadratów; N, liczba pacjentów wnoszących dane do analizy (FA) z co najmniej 1 zmianą względem wartości początkowej.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Spośród 665 pacjentów chorujących na astmę i otrzymujących podskórną co 4 tygodnie tezepelumab w dawce 210 mg w badaniach PATHWAY i NAVIGATOR, w sumie 119 pacjentów miało co najmniej 65 lat, spośród których 32 pacjentów miało 75 lat lub więcej. Bezpieczeństwo stosowania w tych grupach wiekowych było podobne do bezpieczeństwa stosowania w ogólnej populacji badania. Skuteczność w tych grupach wiekowych była podobna do skuteczności w ogólnej populacji badania NAVIGATOR. Do badania PATHWAY nie włączono wystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 lat i starszych, aby ustalić skuteczność w tej grupie wiekowej.

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP)

Skuteczność tezepelumabu oceniano w randomizowanym, wielo-środkowym, kontrolowanym placebo badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych (badanie WAYPOINT), trwającym 52 tygodnie, w którym uczestniczyło 408 pacjentów w wieku od 18 lat, otrzymujących standardowe leczenie CRSwNP. Do tego badania włączono pacjentów z objawowym CRSwNP pomimo leczenia ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w ciągu ostatnich 12 miesięcy i (lub) przebytego w przeszłości zabiegu chirurgicznego zatok i nosa bądź pacjentów z przeciwwskazaniami/nietolerancją którejkolwiek z tych metod leczenia.

Oprócz leczenia CRSwNP kortykosteroidami stosowanymi donosowo (np. mometazonu furoinianem w aerozolu do nosa), pacjenci otrzymywali tezepelumab w dawce 210 mg lub placebo podskórną z częstością Q4W przez 52 tygodnie. Dane demograficzne i wyjściową charakterystykę pacjentów z badania WAYPOINT przedstawiono w tabeli 6 poniżej.

Tabela 6 Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniu WAYPOINT

	WAYPOINT N=408^a
Średni wiek (lata) (SD)	50 (14)
Mężczyźni (%)	65
Średni czas trwania CRSwNP (lata) (SD)	13 (10)
Pacjenci z ≥ 1 wcześniejszym zabiegiem chirurgicznym (%)	71
Pacjenci stosujący ogólnoustrojowe kortykosteroidy z powodu CRSwNP w roku poprzedzającym badanie (%)	58
Średni całkowity wynik NPS ^b (SD), zakres 0-8	6,1 (1,2)
Średni wynik NCS oceniany dwa razy w tygodniu ^{b, c} (SD), zakres 0-3	2,6 (0,5)
Średni całkowity wynik w skali LMK w obrazie TK zatok ^b (SD), zakres 0-24	19 (4)
Średnia utrata węchu oceniana dwa razy w tygodniu ^{b, d} (SD), zakres 0-3	2,9 (0,4)
Średni całkowity wynik SNOT-22 ^b (SD), zakres 0-110	69 (18)
Średnia liczba eozynofiliów we krwi (komórki/ μ l) (SD)	360 (235)
Średnie całkowite stężenie IgE j.m./ml (SD)	176 (285)
Astma/NLPZ-ERD/AERD ^e (%)	61
NLPZ-ERD/AERD (%)	17
Alergiczny nieżyt nosa (%)	14

^a Liczba pacjentów (N) =407 dla średniego całkowitego wyniku NPS; N=406 dla średniego wyniku NCS z oceną dwa razy w tygodniu i dla średniej utraty węchu z oceną dwa razy w tygodniu; N=404 dla średniego całkowitego wyniku w skali LMK w obrazie TK zatok i średniej

liczby eozynofiliów we krwi; N=389 dla średniego całkowitego stężenia IgE.

^b Wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie choroby i większe nasilenie objawów.

^c Ocena prowadzona w Dzienniczku objawów polipowatości nosa (ang. Nasal Polyposis Symptom Diary, NPSD).

^d Oceniana w NPSD na podstawie wyniku dotyczącego trudności w odczuwaniu zapachu.

^e Wszyscy, z wyjątkiem 3 pacjentów z AERD lub NLPZ-ERD włączeni do tej podgrupy mieli także rozpoznanie astmy.

AERD, choroba układu oddechowego nasilana przez aspirynę; CRSwNP, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa; TK, tomografia komputerowa; IgE, immunoglobulina E, j.m. jednostki międzynarodowe; LMK, skala Lund-Mackay; NCS, wynik przekrwienia błony śluzowej nosa; NPS, wynik w skali oceny polipów nosa; NLPZ-ERD, choroba układu oddechowego nasilana przez niesteroidowe leki przeciwzapalne; SD, odchylenie standardowe; SNOT-22, 22-punktowy kwestionariusz oceny nasilenia dolegliwości zatokowych.

Równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności była zmiana w całkowitym wyniku oceny polipów nosa (ang. nasal polyp score, NPS) względem wartości wyjściowej, oceniana w endoskopowym badaniu nosa po 52 tygodniach przez niezależne osoby oceniające nieznające przydziału pacjentów do grup terapeutycznych oraz zmiana średniego wyniku przekrwienia błony śluzowej nosa (ang. nasal congestion score, NCS) względem stanu wyjściowego, ocenianego dwa razy w tygodniu w ramach prowadzenia Dzienniczka objawów polipowatości nosa (NPSD) po 52 tygodniach. Całkowity wynik NPS był oceniany w skali nominalnej (0-8). Przekrwienie błony śluzowej nosa było oceniane codziennie przez pacjentów w nominalnej skali nasilenia o rozpiętości od 0 do 3. Wartości p przedstawione dla badania WAYPOINT są wartościami nieskorygowanymi.

U pacjentów, którzy otrzymali tezepelumab, po 52 tygodniach wystąpiła statystycznie istotna poprawa w całkowitym wyniku NPS oraz średnim wyniku NCS ocenianym dwa razy w tygodniu w porównaniu

z placebo (patrz Tabela 7).

Wyniki dotyczące równorzędnych pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych w badaniu WAYPOINT przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7 Wyniki dotyczące równorzędnych pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych w badaniu WAYPOINT

	Tezepelumab (N=203)	Placebo (N=205)	Wartość p ^a
Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe			
NPS po 52 tygodniach			
Średnia wartość wyjściowa	6,1	6,1	
Zmiana średniej LS	-2,46	-0,38	
Różnica średniej LS względem placebo (95% CI)	-2,08 (-2,40; -1,76)		<0,0001
NCS po 52 tygodniach			
Średnia wartość wyjściowa	2,59	2,55	
Zmiana średniej LS	-1,74	-0,70	
Różnica średniej LS względem placebo (95% CI)	-1,04 (-1,21; -0,87)		<0,0001
Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe			
Utrata węchu ^b po 52 tygodniach			
Średnia wartość wyjściowa	2,9	2,8	
Zmiana średniej LS	-1,26	-0,26	

Różnica średniej LS względem placebo (95% CI)	-1,01 (-1,18; -0,83)	<0,0001
---	----------------------	---------

SNOT-22 po 52 tygodniach

Średnia wartość wyjściowa	68,2	69,2	
------------------------------	------	------	--

Zmiana średniej LS	-45,02	-17,58	
--------------------	--------	--------	--

Różnica średniej LS względem placebo (95% CI)	-27,44 (-32,51; -22,37)	<0,0001
---	-------------------------	---------

Skala Lund Mackay (LMK) po 52 tygodniach

Średnia wartość wyjściowa	18,9	18,5	
------------------------------	------	------	--

Zmiana średniej LS	-6,27	-0,57	
--------------------	-------	-------	--

Różnica średniej LS względem placebo (95% CI)	-5,70 (-6,37; -5,03)	<0,0001
---	----------------------	---------

Czas do pierwszej decyzji o zabiegu chirurgicznym w obrębie zatok i nosa i (lub) SCS z powodu CRSwNP do tygodnia 52.

Odsetek pacjentów (%) ^c	5,7	31,4	
------------------------------------	-----	------	--

% zmniejszenie względem placebo [współczynnik ryzyka (95% CI)]	92% [0,08 (0,03; 0,16)]	<0,0001
--	-------------------------	---------

Czas do pierwszej decyzji o zabiegu chirurgicznym w obrębie zatok i nosa do tygodnia 52.

Odsetek pacjentów (%) ^c	0,5	22,0	
------------------------------------	-----	------	--

% zmniejszenie względem placebo [współczynnik ryzyka (95% CI)]	98% [0,02 (0,00; 0,09)]	<0,0001
--	-------------------------	---------

Czas do pierwszego zastosowania SCS z powodu CRSwNP do tygodnia 52.			
Odsetek pacjentów (%) ^c	5,2	19,3	
% zmniejszenie względem placebo [współczynnik ryzyka (95% CI)]	89% [0,11 (0,04; 0,25)]		<0,0001
Całkowity wynik dotyczący objawów (TSS) po 52 tygodniach			
Średnia wartość wyjściowa	16,3	16,4	
Zmiana średniej LS	-10,39	-3,43	
Różnica średniej LS względem placebo (95% CI)	-6,96 (-8,09; -5,83)		<0,0001

^a Przedstawiono nieskorygowane wartości p. Statystycznie istotne po dokonaniu korekty uwzględniającej liczebność.^b Zmiana w utracie węchu względem stanu wyjściowego była oceniana dwa razy w tygodniu w NPSD jako średni wynik trudności w odczuwaniu zapachu.

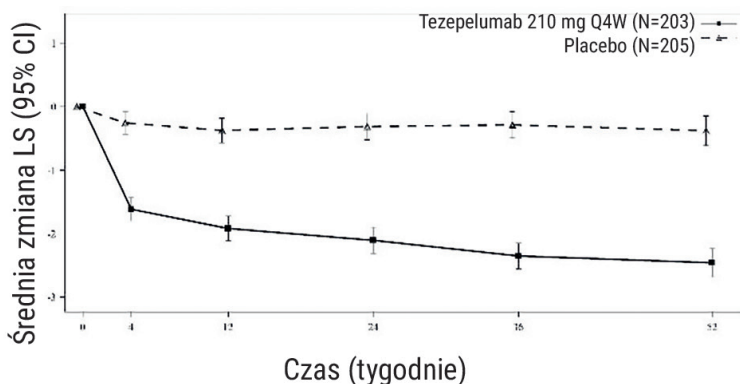
^c Estymatory Kaplana-Meiera dotyczące odsetka pacjentów ze zdarzeniami.

CRSwNP, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa; CI, przedział ufności; średnia zmiana LS, średnia zmiana obliczona metodą najmniejszych kwadratów względem wartości wyjściowej; zmniejszenie wyniku wskazuje na poprawę; NCS, wynik przekrwienia

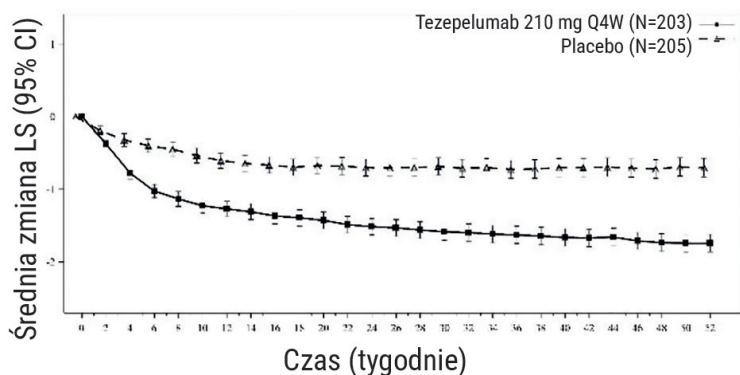
błony śluzowej nosa; NPS, wynik w skali oceny polipów nosa; SCS, kortykosteroidy o działaniu układowym; SD, odchylenie standardowe; SNOT-22, 22-punktowy kwestionariusz oceny nasilenia dolegliwości zatokowych.

Rycina 2 Średnia zmiana LS względem wartości wyjściowych w całkowitym wyniku oceny polipów nosa (NPS) i średnim wyniku przekrwienia błony śluzowej nosa (NCS) ocenianym dwa razy w tygodniu do tygodnia 52.

Rycina 2a. Całkowity wynik NPS



Rycina 2b. Średni wynik NCS oceniany dwa razy w tygodniu



Poprawa w zakresie utraty węchu u pacjentów leczonych tezepelumabem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo była

obserwowana już podczas pierwszej oceny po 2 tygodniach.

Dzieci i młodzież

Astma

Do badania NAVIGATOR włączono ogółem 82 pacjentów z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z ciężką, niekontrolowaną astmą i uczestnicy ci otrzymali tezepelumab (n=41) lub placebo (n=41). Spośród 41 pacjentów z grupy młodzieży otrzymujących leczenie tezepelumabem 15 przyjmowało duże dawki ICS na początku badania. Roczny odsetek zaostrzeń astmy u młodzieży

leczonej tezepelumabem wyniósł 0,68 w porównaniu z 0,97 dla placebo (współczynnik częstości 0,70; 95% CI: 0,34; 1,46). Zmiana średniej LS dla FEV₁ względem wartości początkowej obserwowana u młodzieży leczonej tezepelumabem wyniosła 0,44 l w porównaniu z 0,27 l dla placebo (różnica średniej LS 0,17 l; 95% CI: -0,01; 0,35). Odpowiedzi farmakodynamiczne u młodzieży były na ogół podobne do odpowiedzi w ogólnej populacji badania.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Tezspire w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z astmą (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

CRSwNP

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Tezspire we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z CRSwNP (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka tezepelumabu jest podobna u pacjentów z astmą i CRSwNP.

Farmakokinetyka tezepelumabu była proporcjonalna do dawki po podskórnym podaniu dawek z zakresu od 2,1 mg do 420 mg.

Wchłanianie

Po pojedynczym podskórnym podaniu leku maksymalne stężenie

w surowicy osiągnano po około 3 do 10 dni. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej szacunkowa bezwzględna dostępność biologiczna leku wynosiła około 77%. Nie wystąpiły klinicznie istotne różnice w dostępności biologicznej po wstrzyknięciu w różne miejsca (brzuch, udo lub górna część ramienia).

Dystrybucja

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że objętość dystrybucji tezepelumabu w kompartmentcie centralnym i obwodowym wyniosła odpowiednio 3,9 l i 2,2 l dla osoby o masie ciała 70 kg.

Metabolizm

Tezepelumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG2 λ), rozkładanym przez enzymy proteolityczne obecne w całym organizmie i nie jest metabolizowany przez enzymy wątrobowe.

Eliminacja

Jako ludzkie przeciwciało monoklonalne tezepelumab jest wydalany w mechanizmie katabolizmu wewnątrzkomórkowego i nie ma dowodów na to, że klirens jest uzależniony od antygenów docelowych. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej oszacowano, że klirens tezepelumabu wyniósł 0,17 l/dobę u osoby o masie ciała 70 kg. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił około 26 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, płeć, rasa

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że wiek, płeć i rasa nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę tezepelumabu.

Masa ciała

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że większa masa ciała była związana ze zmniejszoną ekspozycją. Jednak wpływ masy ciała na ekspozycję nie oddziaływał w znaczący sposób na skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania i nie ma konieczności dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic związanych z wiekiem w farmakokinetyce tezepelumabu między dorosłymi a młodzieżą w wieku od 12 do 17 lat z astmą. Nie badano stosowania tezepelumabu u dzieci w wieku poniżej 12 lat w leczeniu astmy ani u dzieci w wieku poniżej 18 lat w leczeniu CRSwNP (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że nie było klinicznie znaczących różnic w farmakokinetyce tezepelumabu pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat lub starszymi a młodszymi pacjentami.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na tezepelumab. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że klirens tezepelumabu był podobny u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 60 do < 90 ml/min), umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do < 60 ml/min), i u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 90 ml/min). Nie badano stosowania tezepelumabu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min); jednak tezepelumab nie jest usuwany przez nerki.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na tezepelumab. Przeciwciała monoklonalne IgG nie są głównie usuwane w drodze metabolizmu wątrobowego; nie należy spodziewać się, aby zmiana czynności wątroby wpływała na klirens tezepelumabu. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że początkowe wartości biomarkerów czynności wątroby (AlAT, AspAT i bilirubina) nie miały wpływu na klirens tezepelumabu.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, w tym badań farmakologicznych dotyczących bezpie-

czeństwa i oceny płodności oraz badania ePPND (ang. enhanced Pre- and Post-Natal Development, rozszerzone badanie toksyczności przed- i pourodzeniowej), czyli badania toksycznego wpływu na rozród u małp z gatunku cynomolgus, którym podawano dawki leku do 300 mg/kg mc./tydzień (prowadzących do ekspozycji większej niż 100-krotność ekspozycji klinicznej dla maksymalnej zalecanej dawki u ludzi [ang. maximum recommended human dose, MRHD]) nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Tezepelumab przenika do mleka małp, chociaż jego stężenie jest małe (< 1%).

Tezepelumab jest przeciwciałem monoklonalnym i w związku z tym nie przeprowadzono badań genotoksyczności i rakotwórczości.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy (E 260)

L-prolina

Polisorbat 80 (E 433)

Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3. Okres ważności

3 lata.

Produkt leczniczy Tezspire można przechowywać w temperaturze pokojowej (20°C – 25°C) przez maksymalnie 30 dni. Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy Tezspire musi zostać zużyty w ciągu 30 dni lub usunięty.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Informacje o przechowywaniu

po wyjęciu z lodówki, patrz punkt 6.3.

Przechowywać ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w zewnętrznym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać. Nie wstrząsać. Nie narażać na działanie wysokich temperatur.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka

Roztwór o objętości 1,91 ml w powleczonej silikonem ampułko-strzykawce ze szkła typu I, składającej się z igły cienkościennej o rozmiarze 27G ½ cala (12,7 mm) wykonanej ze stali nierdzewnej i pokrytej sztywną osłoną oraz ogranicznika tłoka z gumy bromobutyłowej. Ampułko-strzykawka składa się z osłony igły i poszerzonego kołnierza strzykawki.

Wielkości opakowań:

Opakowanie zawierające 1 ampułko-strzykawkę.

Opakowanie zbiorcze zawierające 3 (3 opakowania po 1) ampułko-strzykawki.

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony

Roztwór o objętości 1,91 ml w powleczonej silikonem ampułko-strzykawce ze szkła typu I, składającej się z igły cienkościennej o rozmiarze 27G ½ cala (12,7 mm) wykonanej ze stali nierdzewnej i pokrytej osłoną oraz ogranicznika tłoka. Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony składa się z ampułko-strzykawki i ręcznego, mechanicznego (sprężynowego) urządzenia do wstrzykiwania.

Wielkości opakowań:

Opakowanie zawierające 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony.

Opakowanie zbiorcze zawierające 3 (3 opakowania po 1) wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do jednorazowego użycia. Przed podaniem należy wyjąć pudełko tekturowe z lodówki i pozwolić, aby produkt leczniczy Tezspire osiągnął temperaturę pokojową. Trwa to zazwyczaj 60 minut.

Przed podaniem należy uważnie obejrzeć produkt leczniczy Tezspire, czy nie zawiera cząstek stałych i przebarwień. Produkt leczniczy Tezspire jest przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego. Nie używać tego produktu leczniczego, jeśli roztwór jest mętny, przebarwiony lub jeśli zawiera duże cząstki lub ciała obce.

Dodatkowe informacje i instrukcje dotyczące przygotowania i podawania produktu leczniczego Tezspire za pomocą ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza półautomatycznego napelnionego podano w ulotce dla pacjenta i „Instrukcji użycia”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca
ABSE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1677/001	1 ampułko-strzykawka
EU/1/22/1677/002	Opakowanie zbiorcze: 3 (3 opakowania po 1) ampułko-strzykawki
EU/1/22/1677/003	1 wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony
EU/1/22/1677/004	Opakowanie zbiorcze: 3 (3 opakowania po 1) wstrzykiwacze półautomatyczne napelnione

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
19 września 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20 października 2025

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.



PL-25982

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o. ul. Postępu 14,
02-676 Warszawa
tel. +48 22 245 73 00
fax +48 22 485 30 07 www.astrazeneca.pl

