

## Subcutaneous mepolizumab in children aged 6 to 11 years with severe eosinophilic asthma

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2019	Pediatric Pulmonology	2,534	Asma grave no controlada	Gupta A, Pouliquen I, Austin D, Price RG, Kempsford R, Steinfeld J, et al.	54: 1957-67

### Texto en inglés

**Objectives.** There are no published reports for anti-interleukin-5 therapy in children <12 years with asthma. The primary objective of this study was to characterize the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab following subcutaneous (SC) administration in children 6 to 11 years-of-age with severe eosinophilic asthma.

**Hypothesis.** Mepolizumab SC pharmacokinetics and pharmacodynamics in children with severe eosinophilic asthma are comparable with adults.

**Study Design.** Multinational, nonrandomised, open-label (NCT02377427).

**Patient Selection.** Children 6 to 11 years-of-age with severe eosinophilic asthma (blood eosinophil count  $\geq 150$  cells/ $\mu$ L at screening or  $\geq 300$  cells/ $\mu$ L <12 months of screening) and  $\geq 2$  exacerbations in the prior year.

**Methodology.** Children received mepolizumab SC 40 mg (bodyweight <40 kg) or 100 mg ( $\geq 40$  kg) every 4 weeks for 12 weeks.

**Results.** Thirty-six children received mepolizumab (40 mg, n = 26; 100 mg, n = 10). Mepolizumab exposures were higher and apparent clearance lower than predicted based on prior existing data. Derived mepolizumab exposures normalized to mean bodyweight for the 40 mg and 100 mg dose groups were 454  $\mu$ g \* day/mL and 675  $\mu$ g \* day/mL, respectively. At week 12, blood eosinophils were reduced by 89 % and 83 % from baseline to 42 and 55 cells/ $\mu$ L, respectively. Mepolizumab was well tolerated; no new safety signals were observed compared with previous adult/adolescent studies.

**Conclusion.** In children 6 to 11 years-of-age with severe eosinophilic asthma, mepolizumab SC 40 or 100 mg provided bodyweight-adjusted drug exposure within twofold of target adult exposure as well as marked reductions to blood eosinophil counts similar to adults, and although not designed to evaluate efficacy outcomes, demonstrated a positive clinical profile.

### Mepolizumab subcutáneo en niños de 6 a 8 años de edad con

## asma eosinofílica grave

**Objetivos.** No se han publicado informes sobre el tratamiento con antiinterleucina 5 en niños menores de 12 años con asma. El objetivo principal de este estudio fue caracterizar la farmacocinética y la farmacodinamia de mepolizumab tras la administración subcutánea (SC) en niños de 6 a 11 años de edad con asma eosinofílica grave.

**Hipótesis.** La farmacocinética y la farmacodinamia de mepolizumab SC en niños con asma eosinofílica grave es comparable a la de los adultos.

**Diseño del estudio.** Multinacional, no aleatorizado, abierto (NCT02377427).

**Selección de pacientes.** Niños de 6 a 11 años de edad con asma eosinofílica grave (recuento de eosinófilos en sangre  $\geq 150$  células/ $\mu\text{l}$  en la visita de selección o  $\geq 300$  células/ $\mu\text{l}$   $< 12$  meses de la selección) y  $\geq 2$  exacerbaciones en el año anterior.

**Resultados.** Treinta y seis niños recibieron mepolizumab (40 mg, n = 26; 100 mg, n = 10). La exposición a mepolizumab fue más alta y el aclaramiento aparente más bajo de lo previsto según los datos previos existentes. La exposición derivada de mepolizumab normalizada al peso corporal medio para los grupos de dosis de 40 mg y 100 mg fueron de 454  $\mu\text{g-día/ml}$  y 675  $\mu\text{g-día/ml}$ , respectivamente. En la semana 12, los eosinófilos en sangre se redujeron en un 89 % y 83 % desde el valor inicial a 42 y 55 células/ $\mu\text{l}$ , respectivamente. El mepolizumab fue bien tolerado; no se notificaron nuevas alertas de seguridad en comparación con los estudios previos en adultos/adolescentes.

**Conclusión.** En niños de 6 a 11 años de edad con asma eosinofílica grave, mepolizumab SC 40 o 100 mg condujo a una exposición al fármaco ajustada al peso corporal dentro del margen del doble de la exposición deseada en los adultos, así como reducciones marcadas en los recuentos de eosinófilos en sangre similares a las observadas en los adultos y, aunque el diseño no contemplaba la evaluación de los resultados de eficacia, demostró un perfil clínico favorable.

### Comentario del autor (Antonio José Aguilar Fernández)

Se publican los resultados de la primera parte de un estudio multicéntrico, de fase 2, no aleatorizado y abierto, financiado por GlaxoSmithKline, que evaluó la farmacocinética y farmacodinamia de mepolizumab, anticuerpo monoclonal antiinterleucina 5, por vía subcutánea (40 o 100 mg dosis según peso corporal menor o mayor de 40 kg respectivamente, cada 4 semanas) durante 3 meses en niños de 6 a 11 años de edad con asma grave. La segunda parte del estudio, que será publicada posteriormente, valorará la seguridad y farmacodinamia tras 52 semanas de tratamiento. Se incluyeron 36 niños en el estudio, con un recuento previo de eosinófilos 300 cel/ $\mu\text{l}$  o 150 cel/ $\mu\text{l}$  al inicio del estudio. La exposición a mepolizumab fue mayor de la esperada, pero dentro de un margen inferior a dos veces la deseada para adultos (454  $\mu\text{g-día/ml}$  y 675  $\mu\text{g-día/ml}$  para la dosis de 40 mg y 100 mg frente a 343  $\mu\text{g-día/ml}$  en adultos) con un aclaramiento inferior y una mayor biodisponibilidad. La semivida obtenida fue semejante a la observada en adultos (22-24 días frente a 16-22 días en adultos). A pesar de ello, el perfil de seguridad fue parecido al observado en adolescentes y adultos, con efectos adversos graves en el 17 % de los niños.

En la primera visita de evaluación, a las 4 semanas, ya se observó una reducción en el recuento de eosinófilos independientemente de la dosis (reducción entre el 88,5 % y el

83,4 % a las 12 semanas), con aumento hacia los valores basales tras finalizar el periodo de estudio. En ausencia de grupo control y al no ser controlado con placebo, sólo se pudo observar que la incidencia de crisis asmáticas fue semejante a la notificada en adultos y adolescentes, presentando un 28 % de los niños, al menos una exacerbación (4 hospitalización). Por tanto, mepolizumab en niños adopta una farmacocinética algo diferente a la observada en adultos, pero con un perfil de seguridad y eficacia semejante.