

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-161/V1/08092023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de mepolizumab (Nucala®) en granulomatosis eosinofílica con poliangeítis

Fecha de publicación: 08 de septiembre de 2023

Introducción

La granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA), anteriormente conocida como síndrome de Churg-Strauss, es una enfermedad rara que se engloba dentro de las vasculitis sistémicas. Se clasifica dentro de las vasculitis asociadas a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA, por sus siglas en inglés) que, además de la GEPA, comprenden la granulomatosis con poliangeítis (GPA), anteriormente conocida como granulomatosis de Wegener y la poliangeítis microscópica (MPA). No obstante, la presencia de ANCA en la GEPA solo se detecta en un 40% de los pacientes. La vasculitis afecta a pequeños vasos y arterias medianas en múltiples órganos, incluidos los pulmones (en 2/3 de los pacientes), el corazón (en el 49%), la piel (en el 50%), el tracto gastrointestinal (en el 33%), riñones (en el 25%) y el sistema nervioso (en el 76%)¹. La GEPA se caracteriza por la presencia de asma (en casi el 100% de los pacientes), sinusitis (94%), infiltrados pulmonares (72%), neuropatía (41%) y vasculitis eosinofílica de uno o varios órganos². La incidencia de esta enfermedad es muy variable, entre 0,18 y 4,0 por millón de personas-año y suele debutar en la edad adulta, entre los 40 y 55 años. La prevalencia se sitúa entre 5,3 y 38 casos por millón de personas, y está aumentando cada vez más debido al diagnóstico precoz y a la mayor supervivencia de los pacientes³. La GEPA representa menos del 2% de todos los casos de vasculitis pediátrica. En población adulta, la GEPA es una enfermedad muy rara, mientras que en la población menor de 18 años, la GEPA se considera ultra-rara⁴ (menos de 100 casos identificados en la literatura en todo el mundo entre 1951 y 2020)³.

La GEPA se diagnostica habitualmente por la presencia de antecedentes o asma activa con eosinofilia ($>1,0 \times 10^9/L$ de eosinófilos y/o $> 10\%$ de leucocitos), junto con dos o más criterios típicos de la GEPA (evidencia histopatológica de vasculitis eosinofílica; infiltración eosinofílica perivascular o inflamación granulomatosa rica en eosinófilos; neuropatía; infiltrados pulmonares; anomalía de los senos paranasales; cardiomiopatía; glomerulonefritis; hemorragia alveolar; púrpura palpable; o positividad para ANCA)⁵.

La etiología exacta de la GEPA es desconocida, pero la acumulación y activación de eosinófilos en los tejidos diana se considera crucial para el desarrollo del daño orgánico en estos pacientes, en los que predomina una respuesta autoinmunitaria de tipo Th2⁶.

En la GEPA grave, la vasculitis se asocia con manifestaciones que ponen en peligro la vida o los órganos del paciente (hemorragia alveolar, glomerulonefritis, vasculitis del sistema nervioso central, mononeuritis múltiple, afectación cardíaca, isquemia mesentérica o isquemia de extremidades o dedos) mientras que, en la GEPA no grave, las principales manifestaciones incluyen rinosinusitis, asma, síntomas sistémicos leves, enfermedad cutánea no complicada o artritis inflamatoria leve¹.

El enfoque actual para el tratamiento de la GEPA se basa en la reducción de la inflamación activa, la supresión de la respuesta inmunitaria y el tratamiento de las complicaciones específicas de la enfermedad. Se debe considerar la gravedad y el estado de la enfermedad (activa o en remisión). Con los nuevos avances en el tratamiento, la supervivencia de los pacientes ha aumentado hasta el 93-94% a un año o hasta el 60-97% a 5 años³.

Para el tratamiento inicial de la GEPA grave se recomienda, pese a no disponer de indicación autorizada, el uso de corticosteroides sistémicos (CES) en pulsos, o a altas dosis vía oral, asociados a ciclofosfamida o rituximab. Este último con experiencia limitada y orientado a pacientes con resultados ANCA positivos, glomerulonefritis activa, tratamiento previo con ciclofosfamida, o aquellos con riesgo de toxicidad gonadal de la ciclofosfamida. Si se logra la inducción de la remisión con ciclofosfamida, el tratamiento de mantenimiento de la remisión en pacientes graves se basa en el uso de inmunosupresores con menor toxicidad, como azatioprina, metotrexato o micofenolato de mofetilo, durante 12-18 meses, o a largo plazo en caso de recaídas frecuentes.

En cuanto a la GEPA no grave, antes de la autorización de mepolizumab en esta indicación, se recomendaba como tratamiento inicial el uso de CES y, en caso de ausencia de respuesta, se asociaba azatioprina, metotrexato o micofenolato de mofetilo, dependiendo de los factores de riesgo individuales. Aunque esta terapia inmunosupresora habitualmente se utilizaba para mejorar el control de la GEPA, también se ha asociado con importantes efectos adversos, como citopenias, hepatotoxicidad e infecciones. La combinación de rituximab y CES se limita a los casos en los que el resto de alternativas no hayan sido eficaces para controlar la enfermedad. Aunque algunos pacientes logran la remisión con la monoterapia inicial de CES, hay que considerar el posible aumento de toxicidad asociado a su uso a largo plazo y en altas dosis¹.

Mepolizumab (Nucala®)

Mepolizumab está indicado como tratamiento adicional en pacientes a partir de los 6 años con GEPA recurrente-remitente o refractaria. Esta nueva indicación se une a las ya autorizadas en: 1) el tratamiento adicional en el asma eosinofílica refractaria grave a partir de 6 años; 2) el tratamiento adicional con corticosteroides intranasales para pacientes adultos con rinosinusitis crónica con pólipos nasales grave para quienes la terapia con CES y/o cirugía (nasosinusal) no proporciona un control adecuado de la enfermedad; y 3) el tratamiento adicional en pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) no controlado adecuadamente sin una causa secundaria no hematológica identificable^{3,7}.

La dosis recomendada de mepolizumab para pacientes con GEPA adultos y adolescentes a partir de 12 años (independientemente del peso) es de 300 mg, administrados por vía subcutánea (sc), una vez cada 4 semanas. La posología de mepolizumab en niños de 6 a 11 años con GEPA depende del peso del paciente (≥ 40 kg o < 40 kg) y es de 200 mg o de 100 mg, respectivamente, administrados por vía sc, una vez cada 4 semanas. No se necesitan ajustes de dosis en otras poblaciones especiales diferentes a la pediátrica (pacientes de edad avanzada o pacientes con insuficiencia renal o hepática).

Mepolizumab está indicado como tratamiento de larga duración. La necesidad de continuar el tratamiento debe ser considerada por el médico al menos una vez al año, mediante la evaluación de la gravedad de la enfermedad del paciente y la mejora del control de los síntomas. También se debe evaluar la necesidad de continuar el tratamiento en aquellos pacientes que desarrollen manifestaciones de la GEPA potencialmente mortales, ya que mepolizumab no ha sido estudiado en esta población^{3,7}.

Farmacología

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa) que actúa sobre la interleucina-5 (IL-5) humana con alta afinidad y especificidad. La IL-5 es la principal citocina responsable del crecimiento, la diferenciación, el reclutamiento, la activación y la supervivencia de los eosinófilos. Mepolizumab inhibe la actividad de la IL-5 con potencia nanomolar, mediante el bloqueo de la unión de la IL-5 a la cadena alfa del complejo receptor de IL-5 expresado en la superficie celular del eosinófilo, inhibiendo de este modo la señalización de IL-5 y reduciendo la producción y la supervivencia de los eosinófilos^{3,7}.

La biodisponibilidad de mepolizumab tras su administración por vía sc en sujetos sanos depende del lugar de administración y es del 64%, 71% y 75% en el abdomen, muslo o brazo, respectivamente. En pacientes con asma, la biodisponibilidad de mepolizumab administrado por vía sc en el brazo varía desde el 74% hasta el 80%. El tiempo medio hasta la concentración máxima (tm_{ax}) en suero, tanto en sujetos sanos como en pacientes con asma, es de 4-8 días^{3,7}.

Eficacia

Eficacia en la población adulta

El programa de desarrollo clínico de mepolizumab en el tratamiento de la GEPA incluyó un único estudio de fase III en adultos (MEA115921). Muchos pacientes procedentes de este ensayo, que requerían dosis de corticosteroides orales (OCS) ≥ 5 mg/día para el control adecuado de la GEPA, continuaron con el tratamiento dentro de un programa de acceso a largo plazo (LAP, por sus siglas en inglés) con dos enfoques diferentes: (estudio MEA116841, NCT03298061 y EudraCT 2014-003162-25) y programa de uso compasivo (CUP, por sus siglas en inglés 201607). De los programas MEA116841 (N=100) y CUP (N=15) solo se dispone de resultados interinos de seguridad.

Estudio MEA115921 (NCT02020889 y EudraCT 2012-004385-17)^{2,3,7}

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado (ECA), doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos, para evaluar la eficacia y seguridad de mepolizumab en pacientes con GEPA que reciben el tratamiento estándar. Se incluyeron 136 pacientes mayores de 18 años con GEPA, diagnosticada al menos 6 meses antes, que presentaban antecedentes de recaídas o de enfermedad refractaria y que se encontraban en terapia estable con OCS ($\geq 7,5$ a ≤ 50 mg/día de prednisolona/prednisona), con o sin terapia inmunosupresora estable (excluyendo ciclofosfamida). La dosis de OCS se podía reducir a discreción del investigador a partir de la cuarta semana del ensayo.

Los objetivos principales del ECA fueron:

- Investigar la eficacia de mepolizumab más el tratamiento estándar en comparación con placebo más el tratamiento estándar en la duración acumulada de la remisión clínica en pacientes con GEPA recurrente o refractaria que reciben terapia estándar, incluyendo la reducción/retirada de la terapia con OCS.
- Investigar la duración de la respuesta a mepolizumab más el tratamiento estándar en comparación con placebo más el tratamiento estándar, evaluada por la proporción de pacientes en remisión en las semanas 36 y 48.

El estudio tuvo tres periodos consecutivos: un periodo de selección/preinclusión (1 a 4 semanas), un periodo de tratamiento (52 semanas) y un último periodo de seguimiento (8 semanas). Los pacientes se aleatorizaron 1:1 para recibir 300 mg de mepolizumab (N = 68) o placebo (N = 68) una vez cada cuatro semanas por vía sc durante las 52 semanas del periodo de tratamiento.

Criterios de inclusión principales:

- Pacientes mayores de 18 años, diagnosticados de GEPA de más de 6 meses de evolución, definida como la presencia de antecedentes o asma activa con eosinofilia ($>1,0 \times 10^9/L$ y/o $>10\%$ de los leucocitos), junto con dos o más criterios típicos de la GEPA (evidencia histopatológica confirmada por biopsia de vasculitis eosinofílica, infiltración eosinofílica perivascular o inflamación granulomatosa rica en eosinófilos; neuropatía; infiltrados pulmonares; anomalía de los senos paranasales; cardiomiopatía; glomerulonefritis; hemorragia alveolar; púrpura palpable; o positividad para ANCA).
- Historia de enfermedad recidivante definida como al menos una recurrencia de GEPA que requiriera incremento de dosis de OCS, inicio o aumento de dosis de inmunosupresores u hospitalización.
- Historia de enfermedad refractaria, definida como el fallo en alcanzar remisión (BVAS=0 y dosis OCS $\leq 7,5$ mg/día prednisolona o equivalente) en los últimos meses después de tratamiento de inducción con un tratamiento estándar, administrado al menos 3 meses o en los 6 meses previos al screening, o como la recurrencia de síntomas de GEPA durante la reducción de OCS.
- OCS y terapia inmunosupresora: pacientes que debían estar tomando una dosis estable de OCS ($\geq 7,5$ mg/día a ≥ 50 mg/día) durante ≥ 4 semanas antes de la situación basal. En caso de que el paciente recibiera un tratamiento inmunosupresor (excluyendo ciclofosfamida), la dosis debía ser estable durante las 4 semanas anteriores al inicio y durante el estudio (se permitían reducciones de dosis por razones de seguridad).
- Mediciones en el ECG de QTc(F) < 450 msec o QTc(F) < 480 msec para pacientes con bloqueo de rama del haz de His.

Criterios de exclusión más importantes:

- Pacientes con GPA o MPA.
- Pacientes con GEPA que presentaran compromiso orgánico o potencialmente mortal en los 3 meses anteriores a la selección, definido como la presencia en los tres meses previos a la visita 1 de:
 - Necesidad de cuidados intensivos.
 - Hemorragia alveolar grave o hemoptisis que requirieran transfusión o ventilación o hemoglobina < 8 g/dL o caída de hemoglobina > 2 g/dL durante un período de 48 horas debido a hemorragia alveolar.

- Glomerulonefritis rápidamente progresiva con creatinina >2,5 mg/dL o aumento de creatinina >2 mg/dL durante un período de 48 horas.
- Afectación gastrointestinal grave, por ejemplo, gangrena, sangrado que requiriera cirugía.
- Compromiso grave del sistema nervioso central.
- Compromiso cardíaco grave, p. ej., arritmia potencialmente mortal, insuficiencia cardíaca: fracción de eyección < 20%, clase III/IV de la New York Heart Association, infarto agudo de miocardio.

Medicamentos prohibidos durante el ensayo:

- OCS >50 mg/día de prednisolona/prednisona en el período de 4 semanas anterior a la visita 1.
- Corticosteroides intravenosos (iv) o sc en el período de 4 semanas antes del inicio.
- Omalizumab dentro de los 130 días anteriores a la selección.
- Ciclofosfamida oral dentro de las 2 semanas previas al inicio.
- Ciclofosfamida iv dentro de las 3 semanas anteriores al inicio.
- Rituximab dentro de los 12 meses anteriores a la selección.
- Inmunoglobulina iv o sc dentro de los 6 meses anteriores a la selección.

El ensayo presentaba dos variables coprimarias de eficacia. La primera fue la duración total acumulada de remisión, definida como una puntuación de actividad de vasculitis de Birmingham (BVAS, por sus siglas en inglés) igual a 0 (rango de 0 a 63, de menor a mayor actividad de la enfermedad) y necesidad de una dosis de prednisolona/prednisona ≤ 4 mg/día durante el periodo de 52 semanas. Esta variable se recopiló como las proporciones de participantes que tuvieron remisión durante los siguientes periodos: 0 semanas, de >0 a <12 semanas, de 12 a <24 semanas, de 24 a <36 semanas y ≥ 36 semanas. La segunda variable coprimaria fue la proporción de pacientes en remisión (BVAS = 0, que representa que no hay vasculitis activa, y OCS ≤ 4 mg/día) tanto en la semana 36, como en la semana 48 de tratamiento^{2,3,7}.

Las variables secundarias, según una jerarquía estadística previamente planificada, fueron:

- el tiempo hasta la primera recaída de GEPA, definida como el empeoramiento o la persistencia de la enfermedad activa desde la última visita caracterizada por BVAS > 0 o síntomas de asma activa o de enfermedad nasal y/o sinusal activa que justificaran cambios en la terapia o que llevaran a la hospitalización;

- la proporción de pacientes con una dosis diaria promedio de OCS durante las últimas 4 semanas de tratamiento (semanas 48 a 52) en cada una de las siguientes categorías: 0 mg, > 0 a $\leq 4,0$ mg, > 4,0 a $\leq 7,5$ mg y >7,5 mg;
- la proporción de pacientes que lograron la remisión (BVAS =0 y OCS ≤ 4 mg/día) dentro de las primeras 24 semanas del estudio y que permanecieron en remisión durante el resto del estudio (hasta la semana 52);
- la duración acumulada total de la remisión, empleando una segunda definición (BVAS = 0 y OCS $\leq 7,5$ mg/día) durante el periodo de tratamiento de 52 semanas;
- la proporción de pacientes en remisión (BVAS = 0 y OCS $\leq 7,5$ mg/día) en las semanas 36 y 48;
- la proporción de pacientes en remisión (BVAS = 0 y OCS $\leq 7,5$ mg/día) dentro de las primeras 24 semanas del estudio y que permanecieron en remisión durante el periodo de tratamiento.

Otras variables de eficacia evaluadas en el estudio MEA115921 incluyeron, respecto a los valores basales, el cambio de BVAS, del índice de daños por vasculitis (VDI, por sus siglas en inglés) y las puntuaciones del cuestionario de control del asma de 6 ítems (ACQ-6) y del cuestionario de rinosinusitis de 22 ítems (SNOT-22), y cambio en las pruebas de función pulmonar (volumen espiratorio forzado en un segundo y capacidad vital forzada). También se evaluó el tiempo hasta la primera recaída importante, subconjunto dentro del total de recaídas, y definida como cualquier evento de GEPA que ponga en peligro la vida o un órgano, o que implique una BVAS ≥ 6 , o sea una recaída asmática o sinonasal que requiera hospitalización.

Tanto las variables de eficacia coprimarias, como las secundarias se evaluaron en la población por intención de tratar modificada (ITTm, por sus siglas en inglés), definida como los pacientes asignados aleatoriamente que recibieron al menos una dosis de mepolizumab o placebo. Se cribaron a un total de 151 pacientes, de los cuales 136 se aleatorizaron y se incluyeron en los análisis de eficacia. La mayoría de los sujetos de la población ITTm completaron el periodo de 52 semanas de tratamiento (90%) y el estudio (93%). De los 14 sujetos (10%) que interrumpieron prematuramente el tratamiento (5 en el grupo de mepolizumab y 9 en el grupo placebo), 8 se retiraron en el periodo de tratamiento y 6 continuaron participando en el estudio hasta la semana 52^{2,3}.

La aleatorización se estratificó por región. Se estimó un tamaño muestral de 130 participantes para detectar, con una potencia de al menos el 90% y un valor de $p = 0,05$, una diferencia del 29% entre mepolizumab y placebo en la tasa de remisión a 24 semanas.

La población del estudio era principalmente blanca (92%) y más de la mitad eran mujeres (59%), con una media de edad de 48,5 años. La mayoría de características basales se

encontraban balanceadas entre ambos grupos de tratamiento, excepto que más pacientes en el grupo de mepolizumab estaban recibiendo terapia inmunosupresora al inicio y durante el tratamiento (60% y 62%) en comparación con el grupo de placebo (46% y 47%), que la mediana de BVAS inicial fue menor en el grupo de mepolizumab (1,0) que en el grupo de placebo (2,0) y que al inicio del estudio se registraron menos pacientes en el grupo de mepolizumab (54%) con condiciones de vasculitis activa puntuadas en BVAS en comparación con el grupo de placebo (71%) (Tabla 1 del anexo).

Los resultados de eficacia de las variables coprimarias del estudio MEA115921 (N=136) se muestran en las tablas 2 y 3 del anexo.

En comparación con placebo, los pacientes que recibieron 300 mg de mepolizumab cada 4 semanas lograron un tiempo acumulado en remisión (BVAS = 0 y OCS \leq 4 mg/día) mayor: un 28% de los participantes en el grupo mepolizumab vs. un 3% en el grupo placebo presentaron \geq 24 semanas de remisión acumulada [OR: 5,91 (IC 95%: 2,68 a 13,03); $p < 0,001$]. Las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas. Adicionalmente, una proporción mayor de los pacientes que recibieron 300 mg de mepolizumab frente a placebo alcanzaron la remisión (BVAS = 0 y OCS \leq 4 mg/día) tanto en la semana 36 como en la semana 48 (32% mepolizumab vs. 3% placebo), [OR: 16,74 (IC 95%: 3,61 a 77,56); $p < 0,001$]. También en esta variable, las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas^{2,3,7}.

Respecto a las variables secundarias, un mayor porcentaje de pacientes tratados con mepolizumab logró la remisión (BVAS = 0 y OCS \leq 4 mg/día) dentro de las primeras 24 semanas del estudio y permaneció en remisión durante el resto del periodo de tratamiento de 52 semanas en comparación con el grupo placebo (19% vs. 1%), [OR: 19,65 (IC 95%: 2,30 a 167,93); $p < 0,007$]^{2,3,7}.

Utilizando la segunda definición de remisión (BVAS = 0 y OCS \leq 7,5 mg/día), los pacientes que recibieron 300 mg de mepolizumab alcanzaron un tiempo acumulado de remisión significativamente mayor a las 52 semanas de tratamiento: un 45% de los participantes en el grupo mepolizumab vs. un 19% en el grupo placebo presentaron \geq 24 semanas de remisión acumulada [OR: 5,31 (IC 95%: 2,63 a 10,74); $p < 0,001$]. Asimismo, un mayor número de pacientes alcanzaron la remisión en las semanas 36 y 48 en comparación con el grupo placebo (41% vs. 10%) [OR: 7,19 (IC 95%: 2,60 a 19,87); $p < 0,001$].

El tiempo hasta la primera recaída durante el periodo de 52 semanas fue significativamente mayor en los participantes que recibieron mepolizumab que en los que recibieron placebo [HR: 0,32 (IC 95%: 0,21 a 0,50); $p < 0,001$], recayeron menos pacientes tratados con mepolizumab (56% vs. 82%), mientras que la tasa anualizada de recaídas fue un 50% menor en el grupo de mepolizumab (1,14 mepolizumab vs. 2,27 placebo), [Rate Ratio: 0,50 (IC 95%: 0,36 a 0,70; $p < 0,001$)] (Figura 1 del anexo)^{2,3,7}.

Por otra parte, el tiempo hasta la primera recaída importante también fue mayor en los participantes que recibieron mepolizumab, con diferencias estadísticamente significativas. Un 22% de los sujetos tratados con mepolizumab frente a un 35% con placebo tuvo una recaída importante en el periodo de 52 semanas, siendo el tiempo hasta primera recaída importante también mayor para el grupo tratado con mepolizumab [HR: 0,51 (IC 95%: 0,26 a 0,98); $p < 0,042$]³. Durante el tiempo de seguimiento, tras suspender el tratamiento, un porcentaje ligeramente mayor de pacientes previamente tratados con mepolizumab (31%) tuvieron recurrencias de GEPA comparados con los que recibieron previamente placebo (26%), debido principalmente a un aumento en la incidencia de recurrencia de vasculitis (22% mepolizumab y 9% placebo).

Asimismo, los sujetos tratados con mepolizumab necesitaron una menor dosis diaria media de OCS durante las semanas 48 a 52 en comparación con los pacientes que recibieron placebo ($p < 0,001$). En el grupo de mepolizumab, 12 sujetos (18%) pudieron eliminar los OCS por completo en comparación con 2 sujetos (3%) tratados con placebo. Durante este mismo periodo, el 59% y el 44% de los pacientes tratados con mepolizumab alcanzaron una dosis media diaria de OCS $\leq 7,5$ mg y ≤ 4 mg respectivamente, en comparación con el 33% y 7% del grupo placebo [OR: 0,20 (IC 95%: 0,09 a 0,41); $p < 0,001$].

Se observó que el tratamiento con mepolizumab también se asoció con una mejora estadísticamente significativa en la media de la puntuación ACQ-6 durante las semanas 49-52 en comparación con el grupo placebo [Diferencia de medias: -0,30 (IC 95%: -0,55 a -0,44); $p < 0,024$]^{2,3,7}. No se observaron diferencias en el VDI en los dos grupos de tratamiento.

Análisis de subgrupos

El análisis de subgrupos para las variables coprimarias fue consistente con los resultados del análisis primario para los subgrupos según actividad BVAS basal, región, grupo de edad, sexo, raza, terapia basal con medicamentos inmunosupresores, duración de la GEPA y puntuación VDI basal. No obstante, hubo interacción estadísticamente significativa ($p < 0,10$) en el efecto de los subgrupos según recuento de eosinófilos ($p < 0,001$) y dosis de OCS en análisis post-hoc ($p = 0,003$) (Figura 2 del anexo)³. Se observó un mayor tiempo acumulado en remisión en el grupo de mepolizumab comparado con el de placebo en sujetos con un recuento basal de eosinófilos en sangre ≥ 150 células/ μL y un menor tiempo acumulado en remisión en el grupo de mepolizumab comparado con placebo en el pequeño subgrupo de pacientes que recibieron las dosis más altas de OCS (> 20 mg/día).

Eficacia en la población pediátrica

No hay datos clínicos de eficacia disponibles en niños y adolescentes de entre 6 y 17 años. Se realizó una extrapolación completa de los datos de eficacia y seguridad del estudio MEA115921 en adultos para respaldar la indicación en el grupo de edad de 6 a 17 años [acordado según el Plan de Investigación Pediátrico (PIP) EMEA-000069-PIP04-13-M02]⁸. La estrategia de extrapolación se basó en: 1) la eficacia y seguridad demostrada de mepolizumab en adultos en esta indicación; 2) la GEPA no es una covariable de la exposición a mepolizumab (el perfil farmacocinético de mepolizumab en adultos con GEPA es consistente al de otros pacientes con otras patologías asociada a eosinófilos); 3) los parámetros farmacocinéticos de mepolizumab en adultos son predictivos de los de niños; 4) la reducción del recuento de eosinófilos en sangre con mepolizumab en adultos predice la reducción en niños y adolescentes; 5) la evidencia de que la eficacia de mepolizumab en adultos con asma grave puede extrapolarse a la población pediátrica y por tanto, esta aproximación se sigue para la población con GEPA; 6) se espera que el perfil de seguridad en la población pediátrica (6 a 17 años) con GEPA sea similar al de los pacientes adultos con esta enfermedad.

No obstante, debido a las diferencias en el curso de esta enfermedad entre la población pediátrica y adulta (mayor frecuencia de afectación pulmonar y cardíaca, junto con una mayor mortalidad en los pacientes pediátricos) el titular de autorización de comercialización (TAC) ha acordado con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) la recogida de datos en niños y adolescentes de 6 a 17 años durante la etapa de post-comercialización en varios centros europeos especializados en pediatría³.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Respecto a la validez interna, los grupos no están bien balanceados, dado que la mediana basal de la escala BVAS fue menor en el grupo de mepolizumab (1,0) que en el grupo de placebo (2,0). Además, en el grupo de mepolizumab un 54% tuvieron vasculitis activa medida con BVAS comparado con el 71% de los pacientes en el grupo placebo. No obstante, se realizó un análisis de subgrupos estratificado por BVAS, mostrando que el efecto del mepolizumab no variaba según el valor de BVAS basal. Más pacientes del grupo de mepolizumab estaba recibiendo inmunosupresión previa y durante el estudio (60% y 62%) comparado con el grupo placebo (46% y 47%). Sin embargo, el análisis de subgrupos estratificado por el tratamiento inmunosupresor, mostró que el efecto de mepolizumab tampoco dependía del tratamiento inmunosupresor basal.

La validez externa puede considerarse adecuada si consideramos únicamente la población mayor de 18 años. La población adulta incluida refleja la población real de pacientes con GEPA no grave recurrente-remitente o refractaria al tratamiento estándar. Todos los pacientes habían presentado asma eosinofílica. No obstante, se excluyeron los

pacientes con GEPA potencialmente mortal, ya que, de acuerdo con las pautas de tratamiento establecidos por la *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR, por sus siglas en inglés)⁹, estos pacientes requieren terapia con ciclofosfamida (no permitida durante el estudio MEA115921). También debe tenerse en cuenta que el recuento de eosinófilos requerido para el estudio difería de la definición clásica de Lanham, siendo justificado por el investigador por la reducción de los niveles de eosinófilos asociada al uso de corticosteroides. La duración acumulada de remisión empleada como variable coprimaria no se ha utilizado previamente en estudios de GEPA. Aunque se ha asumido que una diferencia de OR = 3,5 para esta variable es clínicamente relevante, la novedad y complejidad de la misma limita la capacidad de los médicos para contextualizar los resultados en la práctica clínica. Para completar esta variable, el CHMP recomendó presentar el tiempo de remisión absoluto como variable secundaria.

Respecto a las variables secundarias, las recurrencias de GEPA incluyen asma y síntomas nasales, aspectos que no son rccomendados en la definición de la *Consensus Task Force*.

Dado el porcentaje significativo de pacientes con mepolizumab que no alcanzan remisión durante el tratamiento, el CHMP concluye que el requerimiento de terapia continuada deberá ser evaluado de manera anual de acuerdo con la gravedad del paciente y la mejora del control de los síntomas.

Otro aspecto a comentar es que se utilizó el BVAS como herramienta para caracterizar la actividad de la enfermedad, aunque en principio fue desarrollada para la evaluación de la vasculitis en general. Este hecho viene justificado porque ninguna herramienta de evaluación estándar está validada específicamente para la GEPA.

Por último, no hay evidencia clínica de la eficacia en niños a partir de 6 años, ni en adolescentes con GEPA, en parte justificado por la rareza de la enfermedad en menores de 18 años, por lo que se requiere la presentación de datos poscomercialización que avalen la eficacia y seguridad en esta población.

Seguridad

La evaluación de la seguridad se centró en los datos del estudio de fase III MEA115921, que incluyó a 136 participantes con GEPA (68 sujetos recibieron mepolizumab 300 mg sc y 68 recibieron placebo). La mayoría de los participantes de cada grupo de tratamiento recibieron las 13 dosis programadas (85% de los pacientes del grupo de mepolizumab y 74% de placebo). También se recopilaron datos de seguridad adicionales a través de un LAP, formado por el estudio MEA116841 (con 100 participantes del estudio fase III, 28 en evaluación en la fecha de corte), y el programa CUP 201607 (con 15 pacientes del estudio fase III y 9 en el estudio en la fecha de corte establecida a 23 de septiembre de 2019). Los 115 participantes del estudio pivotal (56 asignados a mepolizumab y 59 a placebo) inscritos

en el LAP, recibieron 300 mg mepolizumab por vía sc después de una posible interrupción del tratamiento de hasta 6 meses³.

Seguridad en población adulta

Estudio MEA115921

En el estudio pivotal (N=136), la incidencia de acontecimientos adversos (AA), según la clasificación por órganos y sistemas, durante el tratamiento fue mayor en el grupo con mepolizumab en comparación con el grupo placebo. La mayor diferencia se produjo en los trastornos cutáneos y subcutáneos (44% mepolizumab vs. 19% placebo), principalmente por un aumento en los eventos de erupción cutánea, prurito, urticaria y lesiones cutáneas con mepolizumab. La incidencia general de AA durante el tratamiento por término preferente (PT, por sus siglas en inglés) fue similar entre los grupos de mepolizumab (97%) y placebo (94%) (Tabla 4).

Los AA más frecuentes fueron cefalea, artralgia, sinusitis e infección del tracto respiratorio superior en pacientes con mepolizumab y nasofaringitis, náuseas, cefalea y artralgia en pacientes con placebo. La incidencia de cefalea fue mayor en los pacientes que recibieron mepolizumab frente a placebo (32% vs. 18%), siendo el único AA según el PT con una diferencia >10% entre ambos grupos de tratamiento. Otros AA con frecuencia mayor al 5% en mepolizumab respecto a placebo fueron diarrea, vómitos y dolor cervical.

Respecto a eventos adversos graves, la incidencia fue menor en el grupo de mepolizumab (18%) que en el grupo control (26%); tres eventos graves fueron reportados por más de un paciente: asma (2 pacientes grupo mepolizumab vs 4 grupo placebo), gripe (2 pacientes en el grupo placebo) y neumonía (2 pacientes en el grupo placebo)

El 3% de los pacientes del grupo de mepolizumab y el 1% del grupo placebo se retiraron del estudio por AA. En el grupo de mepolizumab, un paciente, que presentaba antecedentes de enfermedad arterial coronaria, falleció por parada cardíaca durante el estudio. El evento no se consideró relacionado con el tratamiento.

En cuanto a los AA de especial interés, se detectaron los siguientes en el grupo mepolizumab: reacciones de hipersensibilidad, reacciones en el lugar de la administración, infecciones y alteraciones cardíacas. El 4% de los pacientes con GEPA tratados con mepolizumab notificaron reacciones alérgicas/de hipersensibilidad, en comparación con el 1% en el grupo placebo. Uno de los casos de hipersensibilidad del grupo mepolizumab fue grave y llevó a discontinuar el tratamiento; este AA acabó resolviéndose. Las infecciones tuvieron una incidencia similar entre ambos grupos (84% mepolizumab vs. 78% placebo), mientras que la incidencia de infecciones graves fue

menor con mepolizumab (6% vs. 15%). Por último, en un paciente del grupo mepolizumab (1%), y en un paciente del grupo placebo (1%) se detectaron anticuerpos frente a mepolizumab en algún momento del estudio, pero ninguno de estos pacientes fue positivo para anticuerpos neutralizantes³.

Respecto a las reacciones adversas (RA, AA relacionados con el tratamiento), la incidencia fue mayor en el grupo de mepolizumab (51%) vs. placebo (35%). Las mayores diferencias se observaron en las incidencias de cefalea (7% mepolizumab vs. 1% placebo) e infección de las vías respiratorias (6% mepolizumab vs. 0% placebo).

LAP: MEA116841 y CUP 201607

Dentro de los AA informados por $\geq 3\%$ de los participantes del estudio MEA116841 (N=100), los 6 más comunes fueron bronquitis, nasofaringitis, asma, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior y dolor de espalda.

Un 35% de los participantes presentaron AA graves durante el tratamiento, la mayoría de los cuales se resolvieron sin secuelas. Se produjo la muerte de un paciente en el estudio MEA116841. Este paciente había recibido placebo en el estudio pivotal. Se informó de disnea, hipoxia y paro cardíaco. Dicha muerte no se consideró relacionada con mepolizumab por parte del investigador.

Las únicas RA que ocurrieron en más de 3 participantes fueron las reacciones en el lugar de inyección.

No existen datos de inmunogenicidad del estudio LAP. Un total de 3 pacientes (3%) informaron de AA que les llevaron a la discontinuación del estudio y a su retirada permanente.

En cuanto al estudio CUP 201607 (N=15), los AA notificados por más de 2 participantes fueron: astenia, bronquitis, cefaleas, nasofaringitis, tos, enfermedad tipo influenza e infección del tracto respiratorio. En este estudio únicamente se recogió una RA, en el lugar de inyección.

De forma similar al estudio pivotal, el AA de especial interés más frecuente en los estudios a largo plazo fue la infección (85% y 60%, respectivamente). La incidencia de reacciones sistémicas fue del 4% en el estudio MEA116841 y no se observaron en el CUP 201607.

Experiencia poscomercialización en población adulta

Todavía no está disponible el análisis de seguridad con la experiencia poscomercialización en la nueva indicación autorizada en la Unión Europea. En otros países, existe información

de poscomercialización publicada en 321 pacientes con GEPA, mostrando que los AA más comunes fueron las infecciones (7,5%) y reacciones de hipersensibilidad (5,3%), siendo el 2,2% reacciones de hipersensibilidad graves¹⁰.

El perfil de seguridad de mepolizumab durante la experiencia poscomercialización en otras indicaciones ha sido similar al observado con los datos de la autorización inicial. Únicamente se añadió la anafilaxia en la ficha técnica en 2016 como nueva RA poco frecuente notificada (3). Cabe señalar, en cualquier caso, que la dosis empleada en asma grave eosinofílico es inferior a la utilizada en GEPA (100 mg frente a 300 mg).

Seguridad en la población pediátrica

No hay datos clínicos de seguridad disponibles en niños y adolescentes de entre 6 y 17 años. Se ha acordado con la EMA la recogida de datos de eficacia y seguridad del tratamiento con mepolizumab en niños mayores de 6 y en adolescentes hasta los 17 años durante la etapa de post-comercialización para validar la estrategia de extrapolación empleada. Dichos estudios se centrarán en el análisis de inmunogenicidad y carcinogenicidad, efectos potenciales en el crecimiento y la maduración de órganos y compromiso respiratorio y cardíaco.

Se aportó un resumen de la seguridad integrada de mepolizumab en pacientes pediátricos como datos de apoyo. Se incluyeron 173 pacientes que habían recibido al menos una dosis de mepolizumab en los estudios promovidos por el TAC en las indicaciones de asma grave, SHE y esofagitis eosinofílica. El AA grave más frecuente fue la exacerbación asmática, notificado por 3/17 pacientes (18%) en el grupo de placebo y 12/173 pacientes (7%) en el grupo de mepolizumab (al integrar las dosis de los diferentes estudios)³.

Valoración del beneficio clínico

Mepolizumab ha mostrado ser eficaz como tratamiento adicional en pacientes adultos con GEPA no grave recurrente-remitente o refractaria en adultos. La indicación también se ha concedido para pacientes con GEPA a partir de los 6 años de edad, por extrapolación de los datos en adultos. Esta estrategia, aunque aceptable, está supeditada a la obligación de generar datos en la etapa poscomercialización. El estudio pivotal fue positivo para las dos variables coprimarias de eficacia. Así, los pacientes adultos tratados con mepolizumab lograron un tiempo de remisión acumulado mayor durante el periodo de tratamiento de 52 semanas en comparación con los sujetos que recibieron placebo (diferencias estadísticamente significativas entre los grupos). Además, un mayor número de pacientes lograron la remisión en las semanas 36 y 48 tras el tratamiento con mepolizumab. Las variables primarias utilizadas, aunque novedosas en ensayos clínicos con GEPA, pueden

considerarse clínicamente relevantes, así como la magnitud de las diferencias observadas respecto a placebo.

Durante el periodo de 52 semanas, un menor porcentaje de sujetos del grupo mepolizumab tuvo recaídas de la GEPA. Además de las mejoras en remisión y la reducción del número de recaídas, la bajada de la dosis de OCS es un objetivo de tratamiento relevante en los pacientes con GEPA. Se observó una disminución en la dosis de OCS en la mayoría de los pacientes tratados con mepolizumab, siendo las reducciones medias desde el inicio mayores en este grupo de tratamiento en comparación con el placebo. El análisis del control del asma según el cuestionario ACQ-6 puso de manifiesto que los pacientes tratados con mepolizumab tuvieron mejoras en las puntuaciones medias en varios de los periodos de tratamiento analizados, un resultado relevante en los pacientes con GEPA, donde el control de las exacerbaciones de asma es generalmente inadecuado. Sin embargo, la diferencia mínima clínicamente relevante (-0,5 puntos) no llegó a confirmarse al final del estudio. No se encontraron diferencias entre los grupos en el VDI, utilizado como marcador de daño orgánico. Probablemente esto fue debido al insuficiente periodo de tiempo de observación.

Discusión

La eficacia de mepolizumab asociado al tratamiento estándar en pacientes adultos con GEPA no grave recurrente-remitente o refractaria ha sido evaluada en un ensayo clínico de fase III, MEA115921 (N=136) en el que los pacientes han sido tratados durante 52 semanas, y en donde se ha demostrado, frente a placebo más tratamiento estándar, una mejora estadística significativa en la remisión y recaídas, así como una reducción en la necesidad de tratamiento con OCS y una mejora en el control del asma de estos pacientes^{3,7}.

La dosis de mepolizumab para adultos se fijó en 300 mg administrados por vía sc, una vez cada 4 semanas. Como enfermedad rara, no se consideró factible realizar estudios de búsqueda de dosis en pacientes con GEPA antes del estudio pivotal. La justificación de la dosis utilizada se basó en la farmacología de mepolizumab obtenida a través del programa de desarrollo clínico en asma grave, junto con la hipótesis de que, en la GEPA, los eosinófilos tendrían un papel determinante en múltiples órganos diana. Por otra parte, la posología de mepolizumab en niños y adolescentes de 6 a 17 años se basó en datos de modelos y simulación, lo cual es aceptable al tratarse de una enfermedad extremadamente rara en población pediátrica³.

El estudio incluyó a una población heterogénea, ya que se incluyeron pacientes con recaídas recientes o solo con antecedentes de recaídas o de enfermedad refractaria. Se requirió que todos los pacientes tuvieran asma y eosinofilia, más al menos dos características adicionales de GEPA. Sin embargo, no todas estas características tienen el

mismo valor diagnóstico. Una prueba positiva de ANCA o biopsia de vasculitis respalda fuertemente el diagnóstico de GEPA. Sin embargo, las anomalías naso-sinusales y la neuropatía periférica son menos características. La presencia de vasculitis activa (BVAS > 0) no fue un criterio de inclusión para el estudio. La mayoría de los sujetos (69%) presentaba una falta de control de asma (puntuaciones ACQ-6 > 0,75) y el 19% tenía antecedentes de una prueba ANCA positiva. No se ha estudiado mepolizumab en pacientes con manifestaciones de GEPA que puedan comprometer los órganos o ser potencialmente mortales.

Los datos de eficacia se apoyan en un solo estudio pivotal de diseño doble-ciego, lo que se considera aceptable en el contexto de una enfermedad rara. Se definieron dos variables coprimarias, ambas evaluaron la remisión como duración total acumulada de remisión y como proporción de pacientes en remisión en la semana 36 y en la semana 48 de tratamiento. La definición de remisión fue consistente con las recomendaciones de EULAR para realizar ensayos clínicos en vasculitis sistémica y con las del Consensus Task Force para la evaluación y manejo de la GEPA en lo que se refiere a las manifestaciones sistémicas^{9,11}. Por su parte, la BVAS es una herramienta validada por EULAR y por la Sociedad Europea de Vasculitis para la evaluación clínica multisistémica integral de la actividad de la enfermedad en la vasculitis sistémica³.

La duración del estudio fue de 52 semanas. Esta duración permite reducir gradualmente la dosis de OCS hasta un objetivo de ≤ 4 mg/día de prednisolona/prednisona y la evaluación del control de la enfermedad durante un período prolongado, y equilibra la necesidad de evaluar la terapia experimental durante al menos 12 meses y la viabilidad de retener a los pacientes en un ensayo clínico durante un período prolongado de tiempo.

Ambos criterios coprimarios de eficacia resultaron estadísticamente significativos a favor de mepolizumab, con un tiempo de remisión acumulado mayor a las 52 semanas, y una mayor proporción de pacientes en remisión, tanto en la semana 36 como en la semana 48, en comparación con el placebo^{2,3,7}.

El análisis de subgrupos para las variables coprimarias fue consistente con los resultados del análisis primario en la mayoría de los subgrupos preespecificados. Sin embargo, se observó un mayor tiempo acumulado en remisión en el grupo de mepolizumab en sujetos con un recuento inicial de eosinófilos en sangre ≥ 150 células/ μL ^{2,3}. Dicho análisis está sesgado por el hecho de que el tratamiento con OCS disminuye los eosinófilos, y todos los pacientes se encontraban basalmente en terapia estable con OCS, lo que dificulta la interpretación de los resultados. Además, uno de los objetivos del tratamiento con mepolizumab es reducir la dosis de OCS y sus RA a largo plazo, con lo cual aumentarían los niveles de eosinófilos aunque también, la respuesta a mepolizumab.

Mepolizumab, además, se asoció con una menor frecuencia de recaídas en comparación con el placebo (56% vs. 82%, respectivamente), lo que permitió reducciones en la dosis de OCS y también mejoró el control del asma (cuestionario ACQ-6) en los pacientes con GEPA. El cuestionario ACQ-6 va de 0 a 6 puntos, donde las puntuaciones más altas indican un peor control de la enfermedad. La diferencia mínima clínicamente relevante, que se estima que es de 0,5 puntos, se alcanzó en diferentes periodos de corte, aunque no en la medición final del estudio.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre mepolizumab y placebo al analizar el VDI, posiblemente por una falta de seguimiento a largo plazo. Por tanto, con los datos disponibles, no se puede concluir que el tratamiento con mepolizumab prevenga el desarrollo de daño orgánico o mejore la supervivencia³.

Es importante mencionar que un porcentaje significativo de pacientes (47%) del grupo de mepolizumab no logró la remisión durante el tratamiento. Además, solo el 13% de los pacientes presentó remisión a largo plazo (≥ 36 semanas). Hasta la fecha, no existe un biomarcador que identifique a los sujetos respondedores. Teniendo en cuenta que el tratamiento con mepolizumab está indicado a largo plazo, la necesidad de continuar el tratamiento debe ser considerada por el médico al menos una vez al año, mediante la evaluación de la gravedad de la enfermedad y de la mejora del control de los síntomas.

Por otro lado, el estudio excluyó a pacientes con GEPA que presentaron compromiso orgánico o potencialmente mortal en los 3 meses anteriores a la selección, por lo que se debe evaluar la necesidad de continuar la terapia en aquellos pacientes que desarrollen manifestaciones potencialmente mortales de GEPA, en donde no hay evidencia de la eficacia de mepolizumab^{3,7}.

Dada la baja prevalencia de la GEPA en la población pediátrica (menos de 100 casos identificados en la literatura en todo el mundo entre 1951 y 2020), no se consideró factible llevar a cabo un programa clínico para esta población. En su lugar, se realizó una extrapolación completa de los datos de eficacia y seguridad del estudio MEA115921 en adultos para respaldar la indicación en el grupo de edad de 6 a 17 años [acordado según el Plan de Investigación Pediátrico (PIP) EMEA-000069-PIP04-13-M02]⁸. El TAC ha acordado con la EMA la recogida de datos en niños y adolescentes de 6 a 17 años durante la etapa de post-comercialización en varios centros europeos especializados en pediatría. Se espera que 10 participantes pediátricos reciban tratamiento durante un período de 5 años, que es una estimación razonable basada en la tasa de incidencia europea actual. Los médicos tratantes realizarán un análisis de riesgo/beneficio para el paciente que recibe tratamiento con mepolizumab y los detalles clínicos, como el manejo de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y los AA.

Respecto a la seguridad, los eventos adversos presentados en general eran esperables con la patología a estudio o ya habían sido observados en otros ensayos clínicos de mepolizumab en otras indicaciones. En el estudio pivotal se reportaron eventos adversos graves con menos frecuencia en el grupo tratado con mepolizumab que en el grupo tratado con placebo. Los más frecuentes fueron asma, gripe y neumonía. En relación a los eventos cardiovasculares, se produjeron más alteraciones cardíacas en el grupo tratado con placebo (6,9%) que en el grupo de mepolizumab (4,6%).

Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo mepolizumab y el placebo en el porcentaje de participantes que tenían un AA (97% y 94%, respectivamente), hubo un desequilibrio con respecto a los AA graves (18% vs. 26%). Algunos de los AA graves podrían haber estado relacionados con la actividad de la enfermedad y, por lo tanto, también se consideraron recaídas de GEPA.

En cuanto a las opciones de tratamiento para la GEPA grave y no grave, la terapia inicial con CES, asociados con tratamientos inmunosupresores dependiendo de la gravedad y fase de la enfermedad, es la alternativa fundamental.

Para GEPA no grave, antes de la autorización de mepolizumab, el tratamiento habitual consistía en CES, y en caso de no respuesta se asociaba azatioprina, micofenolato, o metotrexato, dependiendo de los factores de riesgo individuales. La combinación de rituximab y CES se limitaba a los casos en los que el resto de alternativas no hubieran sido eficaces para controlar la enfermedad. Aunque algunos pacientes logran la remisión con monoterapia inicial de CES, hay que considerar que su uso a largo plazo se asocia con RA significativas, que incluyen aumento de peso, osteoporosis, hiperglucemia, depresión y mayor riesgo de infección, lo que puede limitar el beneficio clínico¹².

Mepolizumab ha demostrado su eficacia y seguridad en los pacientes con GEPA refractaria o en recurrencia no grave, permitiendo además una reducción del uso de OCS, lo que le convierte en una opción de tratamiento de las recaídas en pacientes con terapia estable de OCS y/o tratamiento inmunosupresor con azatioprina, micofenolato o metotrexato (excluyendo ciclofosfamida y rituximab).

Por otro lado, se está investigando el tratamiento de las vasculitis con otros medicamentos biológicos, ya sea en ensayos clínicos o mediante uso fuera de ficha técnica en aquellos casos refractarios a las opciones terapéuticas actualmente disponibles. En Europa, rituximab ha sido aprobado para el tratamiento de la GPA y MPA en combinación con glucocorticoides¹³. Dada la contribución de la IL-5 en la proliferación, maduración y diferenciación de los eosinófilos, determinantes en la patogénesis de la GEPA, otros dos anticuerpos monoclonales anti IL-5, benralizumab y reslizumab, se están investigando para el tratamiento de esta enfermedad. Hasta la fecha de elaboración de

este informe, mepolizumab es el único fármaco biológico autorizado en Europa para el tratamiento de esta enfermedad.

Conclusión

Pacientes adultos.

La eficacia de mepolizumab en pacientes adultos con GEPA no grave con antecedentes de recaídas o de enfermedad refractaria se demostró en el estudio pivotal (N=136), donde se observan diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en el grupo tratado con mepolizumab en comparación con el tratado con placebo en las variables coprimarias (tiempo acumulado en remisión y proporción de pacientes en remisión en las semanas 36 y 48). Para ambas variables coprimarias, la remisión se define como el control de la vasculitis (BVAS = 0) y una reducción de la dosis de esteroides (OCS \leq 4 mg/día).

Estos resultados fueron consistentes con los de las variables secundarias de eficacia, que analizan la remisión utilizando una segunda definición menos restrictiva en cuanto al uso de esteroides (BVAS = 0 y OCS \leq 7,5 mg/día). La frecuencia de recaídas, la exposición a OCS y el control del asma también mejoran con el tratamiento con mepolizumab. La eficacia es consistente en la mayoría de los subgrupos pre-especificados analizados, aunque hubo interacción significativa por niveles basales de eosinófilos y dosis de OCS (en donde se obtiene un mayor efecto de mepolizumab, a mayor nivel basal de eosinófilos y menor dosis de OCS).

Según el estudio pivotal, no hay evidencia sobre si mepolizumab tiene algún efecto en la reducción o prevención del desarrollo del daño orgánico o si mejora la supervivencia.

Otras limitaciones del desarrollo clínico en esta indicación en población adulta son la ausencia de un biomarcador que permita identificar a los pacientes que van a responder a la terapia, y del establecimiento claro de la duración óptima del tratamiento.

A partir de los datos del ensayo clínico pivotal y del estudio LAP de extensión, se puede concluir que mepolizumab en pacientes adultos con GEPA no grave tiene un perfil de seguridad aceptable y concordante con el conocido en otras indicaciones, siendo la cefalea, la infección de las vías respiratorias y las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad las RA más frecuentes. Además, la exposición a largo plazo aún no se ha establecido por completo y deberá caracterizarse más en el entorno posterior a la aprobación.

Por lo tanto, mepolizumab, añadido al tratamiento habitual con OCS (y con inmunosupresores, en los pacientes que lo requieran, exceptuando ciclofosfamida) puede

considerarse una opción de tratamiento en pacientes adultos con GEPA recurrente-remiteinte o refractaria no grave.

En el momento actual, no existe otro inmunomodulador de similares características autorizado por la agencia reguladora europea en la misma indicación.

La necesidad de continuar el tratamiento debe ser considerada por el médico como mínimo de forma anual, de acuerdo a parámetros clínicos, y en particular, en aquellos pacientes que desarrollen manifestaciones de GEPA que puedan comprometer la función adecuada de órganos (insuficiencia orgánica debida a vasculitis activa; valores de creatinina > 5,8 g/dL) o que presenten manifestaciones potencialmente mortales, ya que mepolizumab no ha sido estudiado en pacientes con GEPA grave.

Pacientes entre 6 y 17 años

La indicación pediátrica para pacientes de 6 a 17 años está respaldada por una estrategia de extrapolación completa. No obstante, debido a las aparentes diferencias en el curso de la enfermedad en los niños en comparación a los adultos, existen dudas sobre si los niños a partir de los 6 años responden de la misma manera al tratamiento con mepolizumab.

También existen incertidumbres en relación con la seguridad en la población pediátrica, ya que no hay datos clínicos disponibles. Si bien se utilizan como apoyo, también existen limitaciones con el uso de datos de extrapolación de otras indicaciones pediátricas. A pesar del perfil de seguridad conocido en la población con asma eosinofílica, se debe reconocer que los pacientes con GEPA son una población de pacientes diferente dada la naturaleza multisistémica de la afección en comparación con el asma eosinofílica.

Por tanto, la validez de la estrategia de extrapolación para respaldar la indicación de la GEPA en la población pediátrica queda supeditada a la recogida y evaluación de datos de seguridad y eficacia en el contexto de la poscomercialización.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características basales demográficas, diagnósticas y clínicas de mepolizumab vs. placebo en pacientes con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA).

Parámetro	Mepolizumab (N=68)	Placebo (N=68)
Edad media (años) (DE)	48,7 (12,39)	48,7 (14,32)
Sexo, n (%)		
Hombres	26 (38)	30 (44)
Mujeres	42 (62)	38 (56)
Raza, n (%)		
Blanca	64 (94)	61 (90)
Asiática	3 (4)	5 (7)
India Americana o nativos de Alaska	1 (1)	0
Multirracial	0	2 (3)
Duración de la GEPA, años		
Media (DE)	5,24 (4,40)	5,85 (4,86)
Mediana	3,98	4,58
Min; Max	0,7; 25,5	0,5; 21,2
Características del diagnóstico de GEPA		
Historia/presencia de asma eosinofílica [$>1,0 \times 10^9/L$, n (%)]	68 (100)	68 (100)
Evidencia de biopsia ¹	25 (37)	31 (46)
Neuropatía ²	32 (47)	24 (35)
Infiltrados pulmonares no fijados	50 (74)	48 (71)
Anomalías de los senos paranasales	64 (94)	64 (94)
Miocardiopatía ³	13 (19)	7 (10)
Glomerulonefritis	1 (1)	0
Hemorragia alveolar	3 (4)	1 (1)
Púrpura palpable	9 (13)	8 (12)
ANCA positivo	13 (19)	13 (19)
Enfermedad recurrente, n (%)	51 (75)	49 (72)
Enfermedad refractaria, n (%)	34 (50)	40 (59)

Requerimiento de terapia previa, n (%)		
Inmunosupresora	56 (82)	49 (72)
Ciclofosfamida	24 (35)	22 (32)
Dosis diaria de OCS (mg)		
Mediana	12,00	11,00
Min, Max	7,50; 40,00	7,50; 50,00
Terapia inmunosupresora basal	41 (60)	31 (46)
BVAS ⁴		
Mediana	1,0	2,0
Min, Max	0,22	0,19
Puntuación ACQ-6, n (%)		
≤0,75	23 (34)	19 (28)
>0,75 a <1,5	19 (28)	21 (31)
≥1,5	26 (38)	28 (41)

¹ La evidencia de biopsia se definió como una muestra de biopsia que mostraba evidencia histopatológica de vasculitis eosinofílica, infiltración eosinofílica perivascular o inflamación granulomatosa rica en eosinófilos.

² La neuropatía se definió como mononeuropatía o polineuropatía (déficit motor o anomalía de la conducción nerviosa).

³ La presencia de miocardiopatía se estableció mediante ecocardiografía o resonancia magnética.

⁴ La puntuación de actividad de vasculitis de Birmingham (BVAS) se evaluó en una escala de 0 a 63, donde las puntuaciones más altas indican una mayor actividad de la enfermedad.

Tabla 2. Extracción y expresión de resultados en variables binarias (I).

Extracción y expresión de resultados del estudio MEA115921 en variables binarias en el IPT (I)		
Análisis primario (población ITT)	Número (%) de pacientes	
	Mepolizumab (N=68)	Placebo (N=68)
Duración acumulada de remisión durante 52 semanas (BVAS=0 y OCS ≤4mg/día)		
0	32 (47)	55 (81)
>0 a <12 semanas	8 (12)	8 (12)
12 a <24 semanas	9 (13)	3 (4)
24 a <36 semanas	10 (15)	0
≥36 semanas	9 (13)	2 (3)

Odds ratio (mepolizumab/placebo)	5,91	---
IC 95%	2,68; 13,03	---
Valor p	<0,001	---
Pacientes en remisión en las semanas 36 y 48 (BVAS=0 y OCS ≤4mg/día)	22 (32)	2 (3)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)	16,74	---
IC 95%	3,61; 77,56	---
Valor p	<0,001	---

Tabla 3. Extracción y expresión de resultados en variables binarias (II).

Extracción y expresión de resultados del estudio MEA115921 en variables binarias en el IPT (I)					
Variable evaluada en el estudio	Tratamiento estudiado N (n° pac)	Tratamiento control N (n° pac)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal Pacientes con remisión acumulada durante > 24 semanas	19 (27,9%)	2 (2,9%)	25,0% (13,6 a 36,4)	<0,001	4 (3 a 7)
Resultado principal Pacientes con remisión en las semanas 36 y 48	22 (32,4%)	2 (2,9%)	29,4% (17,6 a 41,2)	<0,001	3 (2 a 6)
Resultados secundarios de interés Pacientes con 1ª recaída	38 (55,9%)	56 (82,4%)	-26,5% (-41,3 a -11,6)	<0,001	4 (2 a 9)
Resultados secundarios de interés Pacientes con 1ª recaída importante	15 (22,1%)	24 (35,3%)	-13,2% (-28,3 a 1,8)	NS	--

Tabla 4. Seguridad estudio MEA115921.

	Mepolizumab (N=68) n (%)	Placebo (N=68) n (%)
Eventos adversos		
Cualquier evento	66 (97)	64 (94)
Evento relacionado con el tratamiento	35 (51)	24 (35)
Evento que causa discontinuación del tratamiento	2 (3)	1 (1)
Muertes	1 (1)	0
Eventos adversos graves		
Cualquier evento	12 (18)	18 (26)
Evento relacionado con el tratamiento	3 (4)	3 (4)

Figura 1. Tiempo hasta la primera recaída de GEPA en los grupos mepolizumab y placebo.

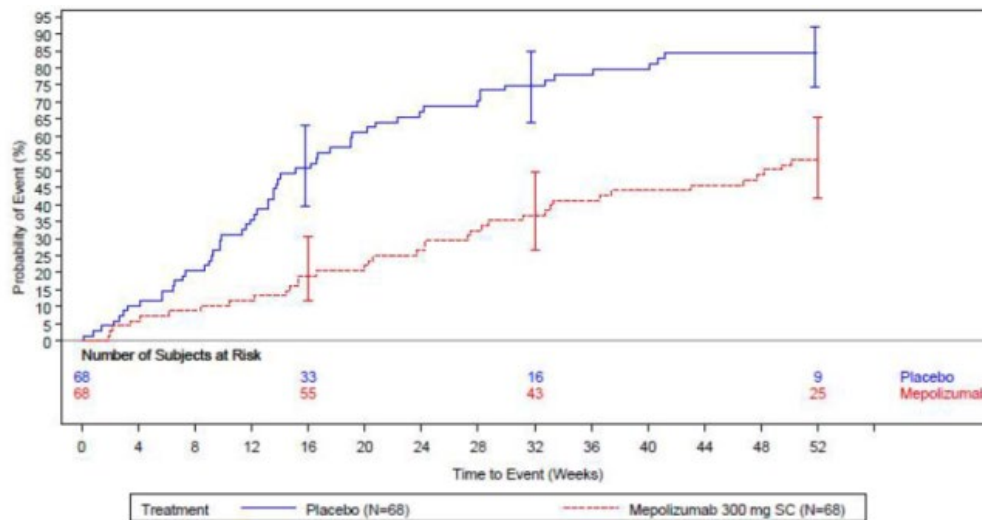
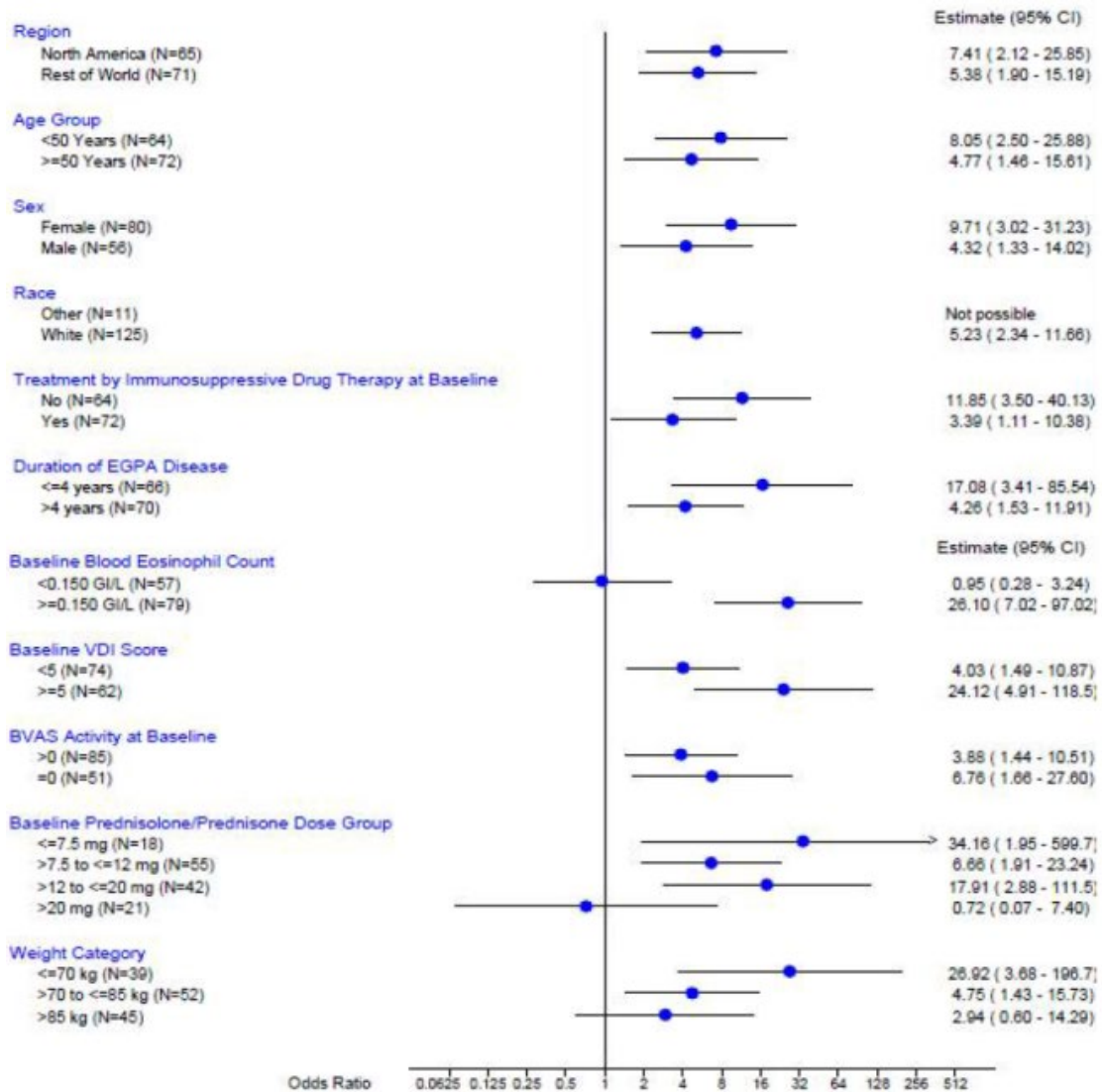


Figura 2. Análisis de la duración acumulada de remisión (BVAS = 0 y OCS ≤ 4 mg/día): Odds Ratios e IC 95% por subgrupo [(Estudio MEA11592]- población analizada por intención de tratar (ITTm)].



Referencias

1. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73(8):1366-83.
2. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N. Engl. J. Med*. 2017; 376(20):1921-1932.
3. Agencia Europea de Medicamentos. Extension of indication European Public Assessment Report (EPAR) to include Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) to Nucala (mepolizumab). Documento: EMEA/H/C/003860/II/0036/G. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-h-c-003860-ii-0036-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
4. Alcobendas Rueda RM, Remesal Camba A, Fernández Fraga P. Vasculitis asociadas a ANCA positivo. *Protoc diagn ter pediatr*. 2020; 2:239-48.
5. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013; 65:1-11.
6. Matucci A, Nencini F, Maggi E, Vultaggio A. Systemic hypereosinophilic syndromes: when autoimmunity is Th2 mediated. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020; 20(2): 175-180.
7. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica autorizada de Nucala (mepolizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_es. [Acceso 07 de Marzo de 2022].
8. Agencia Europea de Medicamentos. Plan de Investigación Pediátrico (PIP) EMEA-000069-PIP04-13-M02. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0300/2018-ema-decision-12-september-2018-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan_en.pdf [Acceso 07 de Marzo de 2022].
9. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: Focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007; 66, 605-617.
10. Fujii T, Atsumi T, Okamoto N, et al. Post-marketing Surveillance of Mepolizumab Use in Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Japan: Interim Analysis. *Ther Res*. 2021;42(6):20
11. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med*. 2015; 26:545-553
12. Poetker DM, Reh, DD. A comprehensive review of the adverse effects of systemic corticosteroids. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010; 43(4): 753-768.
13. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica autorizada de MabThera (rituximab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_es.pdf [Acceso 07 de Marzo de 2022].