

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-162/V1/08092023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de mepolizumab (Nucala®) en síndrome hipereosinofílico (SHE)

Fecha de publicación: 08 de septiembre de 2023

Fecha de corrección de erratas: 05 de octubre de 2023 (ver al final)

Introducción

El síndrome hipereosinofílico (SHE) incluye un grupo de enfermedades hematológicas raras, que se caracterizan por una hiperproducción de eosinófilos en la médula ósea y, en consecuencia, niveles elevados de eosinófilos en sangre y/o tejidos con infiltración eosinofílica y liberación de mediadores que causan daño a múltiples órganos^{1,2}.

La historia natural y el pronóstico del SHE dependen de la variante de la enfermedad. Se distinguen fundamentalmente tres subtipos de la enfermedad: 1) mieloproliferativo, asociado a menudo con la presencia de la tirosina quinasa de fusión FIP1L1/PDGFR α (F/P) (que responde al tratamiento con imatinib) y en menor medida con otras alteraciones citogenéticas; 2) linfocítico, caracterizado por una población clonal de linfocitos T con fenotipo aberrante; y 3) idiopático, de causa desconocida y que engloba a más del 60% de los casos³.

La incidencia de todos los tipos de SHE se estima entre 0,04-0,17 por 100.000 personas/año y la prevalencia de 0,15-0,89^{4,5}.

La presentación clínica del SHE es variable, siendo los signos y síntomas más frecuentes los dermatológicos: 37% (p. ej., exantema), pulmonares: 25% (tos y disnea), gastrointestinales: 14%, cardíacos: 5,0% y neurológicos: 4,0% (tromboembolia cerebral, encefalopatía, neuropatía periférica o trombosis del seno longitudinal y/o transversal). Alrededor del 6% de los pacientes presentan hipereosinofilia detectada incidentalmente y clínicamente asintomática⁶.

El SHE se define por la presencia de eosinofilia en sangre (>1.500 eosinófilos/ μ L en 2 o más determinaciones separadas por \geq 1 mes) y/o eosinofilia tisular, relacionada con daño y/o disfunción de órganos sistémicos, y ausencia de explicación alternativa como causa principal del daño orgánico⁷.

El objetivo del tratamiento es la reducción mantenida del recuento absoluto de eosinófilos, la mejora de los signos y síntomas y la prevención de la progresión de la enfermedad y del daño tisular asociado. El tratamiento de primera línea incluye el uso de glucocorticoides sistémicos (para los pacientes F/P negativos o F/P positivos con daño cardíaco en el diagnóstico) o imatinib (para los pacientes F/P positivos). Como terapia de segunda línea, se emplean los citotóxicos (p. ej., hidroxiurea, ciclofosfamida) o inmunomoduladores (interferón alfa, ciclosporina, inmunoglobulina) sobre la base de la evidencia observacional empírica de su beneficio⁸.

No obstante, un número significativo de pacientes, en particular los F/P negativos, pueden fracasar en conseguir la remisión completa de la enfermedad, con periodos de empeoramiento de los síntomas y aumento del recuento de eosinófilos. Además, los efectos secundarios asociados al uso crónico de estas terapias estándar son muy importantes, y limitan a menudo la adherencia al tratamiento de los pacientes con SHE⁹.

Por tanto, existe una necesidad médica de nuevos tratamientos que sea eficaces y bien tolerados para un uso a largo plazo, especialmente para los sujetos F/P negativos (que representan el 85% del total de pacientes con SHE), y que permitan a su vez, minimizar las toxicidades derivadas de la terapia crónica con corticosteroides y agentes de segunda línea.

Mepolizumab (Nucala®)

Nucala está indicado como tratamiento adicional en pacientes adultos con SHE no controlado adecuadamente sin una causa secundaria no hematológica identificable¹⁰. Esta nueva indicación se une a las ya autorizadas en: 1) el tratamiento adicional en pacientes adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años con asma eosinofílica refractaria grave; 2) el tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para pacientes adultos con rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos (CES) y/o cirugía (nasosinusal) no proporciona un control adecuado de la enfermedad; y 3) como tratamiento adicional en pacientes a partir de los 6 años con granulomatosis eosinofílica con poliangéitís (GEPA) recurrente-remitente o refractaria^{10,11}. La dosis recomendada de mepolizumab en la indicación del SHE es de 300 mg administrados por vía subcutánea (SC), una vez cada 4 semanas.

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, 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^{10,11}.

La dosis recomendada es de 300 mg administrados por vía subcutánea, una vez cada 4 semanas. No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada, ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Eficacia¹⁰⁻¹²

La eficacia y seguridad de mepolizumab para el tratamiento del SHE se basa en un único ensayo clínico fase III (200622). Este estudio se complementó con los datos de eficacia del estudio de extensión abierto de 20 semanas (OLE, por sus siglas en inglés) 205203.

Estudio 200622

El estudio 200622 fue un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 32 semanas de duración que evaluó a 108 pacientes \geq 12 años con:

a) Diagnóstico de SHE tirosina quinasa de fusión FIP1L1/PDGFR α (F/P) negativo en los 6 meses previos. El diagnóstico de SHE se basó en signos o síntomas de compromiso y/o disfunción de los órganos que podrían estar directamente relacionados con:

1. eosinofilia en sangre de >1.500 eosinófilos/ μ L en al menos 2 ocasiones, y/o
2. eosinofilia tisular documentada sin una causa secundaria (p. ej., hipersensibilidad a fármacos, infección por helmintos parasitarios, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], malignidad no hematológica).

La eosinofilia tisular se definió como uno o más de los siguientes criterios:

1. El porcentaje de eosinófilos superó el 20% de todas las células nucleadas en secciones de médula ósea.
2. En opinión de un patólogo, la infiltración tisular por eosinófilos fue extensa (masiva) en comparación con el rango fisiológico normal, en comparación con otras células inflamatorias, o ambas.
3. Una tinción específica dirigida contra una proteína de gránulos de eosinófilos establecida (p. ej., proteína básica principal) reveló un depósito extracelular extenso de proteínas derivadas de eosinófilos indicativas de activación local de eosinófilos.

b) Antecedentes de 2 o más brotes de SHE en los últimos 12 meses. Los brotes históricos de SHE se definieron como un empeoramiento documentado de los síntomas clínicos o del recuento de eosinófilos en sangre relacionado con el SHE que requería un aumento del tratamiento. Al menos un brote de SHE en los últimos 12 meses no debe haber estado relacionado con una disminución en la terapia del SHE durante las 4 semanas previas al brote.

Los sujetos debían haber tenido un recuento de eosinófilos en sangre ≥ 1.000 células/ μL presente en la muestra recolectada durante la selección (dentro de las 4 semanas anteriores a la aleatorización) y haber recibido una dosis estable de terapia de tratamiento del SHE durante las 4 semanas anteriores a la aleatorización. La terapia del SHE incluyó pero no se limitó a corticoides orales, inmunosupresores y citotóxicos¹⁰⁻¹².

Los pacientes positivos para la quinasa F/P, aquellos que presentaban SHE o comorbilidades asociadas potencialmente mortales (cualquier patología endocrina, autoinmune, metabólica, neurológica, renal, gastrointestinal, hepática, hematológica, respiratoria no asociada con SHE que no estuviera controlada con el tratamiento estándar), antecedentes de cualquier daño cardíaco clínicamente significativos antes del cribado, con antecedentes o presencia de neoplasias, tratados con corticoides iv o sc en los 4 meses previos, o pacientes con infecciones, fueron excluidos del estudio¹⁰⁻¹².

Se aleatorizaron 108 pacientes. La variable principal fue la proporción de pacientes que experimentaron un brote de SHE durante el periodo de tratamiento de 32 semanas. Un brote de SHE se definió como el empeoramiento de los signos y síntomas clínicos del SHE que requirió incrementar los corticoides orales en al menos 10 mg/día (equivalentes de prednisona) durante 5 días o incrementar/añadir la terapia citotóxica o inmunosupresora, o recibir 2 o más cursos de corticoides orales activos enmascarados debido a un incremento de eosinófilos en sangre por encima del umbral predefinido ($2 \times$ valor basal o valor basal + 2.500 céls/ μl)^{11,12}.

Las variables secundarias fueron el tiempo hasta el primer brote de SHE, la proporción de pacientes que experimentaron un brote de SHE desde la semana 20 hasta la semana 32, la tasa de brotes de SHE y el cambio desde el inicio hasta la semana 32 en la gravedad de la fatiga, medido mediante el punto 3 del Inventario Breve de Fatiga (IBF), en el que los pacientes registraron su peor nivel de fatiga en las últimas 24 horas, (escala de 0 a 10, de menor a mayor gravedad)¹⁰⁻¹². Otros criterios de eficacia exploratorios incluyeron la proporción de sujetos con un nivel elevado de eosinófilos en sangre que alcanzó el umbral predefinido durante el periodo de tratamiento de 32 semanas, las pruebas de función pulmonar, las exploraciones de ecocardiograma en el cribado y en la semana 32, así como el cambio desde el inicio en la gravedad de los síntomas del SHE según los síntomas diarios en la semana 32, entre otros¹¹. Las características demográficas y basales de los pacientes incluidos en este estudio se recogen en la Tabla 1. Los pacientes tenían una

media de edad de 46 años y aproximadamente 5 años desde el diagnóstico inicial, con predominio de síntomas respiratorios y cutáneos de la enfermedad. Más del 90% de los pacientes recibían algún tipo de terapia médica, siendo el tratamiento con corticoides orales el más frecuente (70-74%), mientras que entre el 35% y el 41% recibía algún otro tipo de terapia inmunosupresora (pie de Tabla 1)¹¹.

Tabla 1. Características demográficas y basales de mepolizumab vs. placebo en pacientes con síndrome hipereosinofílico (SHE).

Parámetro	Mepolizumab (N=54)	Placebo (N=54)
Edad media (años) (DE)	46,6 (12,99)	45,4 (18,25)
Sexo, n (%)		
Hombres	24 (44)	27 (50)
Mujeres	30 (56)	27 (50)
IMC (kg/m²)	26,38 (5,885)	26,20 (5,934)
Duración SHE, años (DE)	5,45 (5,079)	5,66 (8,035)
Terapia SHE basal, n (%)		
Cualquier terapia	50 (93)	49 (91)
OCS	40 (74)	38 (70)
≤20 mg/día prednisona o equivalente	35 (65)	37 (69)
>20 mg/día prednisona o equivalente	5 (9)	1 (2)
Inmunosupresora/citotóxica ^a	14 (26)	9 (17)
Otra terapia inmunosupresora ^b	22 (41)	19 (35)
Sujetos que no toman ninguna terapia inmunosupresora/citotóxica	11 (20)	14 (26)
Recuento basal de eosinófilos en sangre (cél/μl)^c (DE)	1460 (0,946)	1350 (0,708)
Síntomas más molestos relacionados con SHE^d, n (%)		
Dolor o distensión abdominal	16 (30)	24 (44)
Síntomas respiratorios	30 (56)	30 (56)
Escalofríos o sudores	10 (19)	5 (9)
Dolores musculares o articulares	24 (44)	20 (37)
Síntomas nasales o sinonasales	22 (41)	19 (35)

Síntomas cutáneos	25 (46)	28 (52)
Puntuación media basal de síntomas más molestos relacionados con SHE	4,61	4,26
Puntuación media basal del punto 3 del Inventario Breve de Fatiga (IBF)	4,74	4,39

^a La terapia citotóxica/inmunosupresora incluye, entre otros, hidroxurea, ciclosporina, imatinib, metotrexato, tacrolimus y azatioprina.

^b Otras terapias inmunosupresora incluyen, entre otros, dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol, omeprazol, salbutamol, bromuro de tiotropio, acetónido de triamcinolona y cetirizina.

^c Los valores de cero fueron reemplazados por 0,005 antes de la transformación logarítmica.

^d Al inicio/aleatorización, los pacientes informaron de hasta 3 síntomas relacionados con SHE que consideraron más molestos. DE = desviación estándar; IMC = índice de masa corporal.

Por otro lado, los resultados de las variables primarias y secundarias clave en el estudio se presentan en la Tabla 2.

El análisis primario comparó pacientes que experimentaron un brote de SHE o se retiraron del estudio en los grupos de tratamiento de mepolizumab y placebo. Durante el periodo de tratamiento de 32 semanas, en términos relativos, un 50% menos de los pacientes tratados con 300 mg de mepolizumab experimentaron un brote de SHE o se retiraron del estudio en comparación con el grupo placebo: 28% vs. 56% en términos absolutos, respectivamente ($p=0,002$). Los resultados de un análisis de regresión logística paramétrica ajustado por las covariables región y dosis inicial de corticoides orales fueron consistentes con el análisis principal, y mostraron un OR estadísticamente significativo a favor de mepolizumab: [OR: 0,28, IC 95%: 0,12 a 0,64]; ($p=0,003$)]¹⁰⁻¹².

Tabla 2. Resultados de la variable principal y secundarias/ análisis en la población por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés).

Parámetro	Mepolizumab (N=54)	Placebo (N=54)
Proporción de pacientes que experimentaron un brote de SHE		
Pacientes con ≥ 1 brote de SHE o que se retiraron del estudio (%)	15 (28)	30 (56)
Pacientes con ≥ 1 brote de SHE (%)	14 (26)	28 (52)
Pacientes sin brotes de SHE que se retiraron del estudio (%)	1 (2)	2 (4)
Odds ratio (IC 95%)	0,28 (0,12; 0,64)	

Valor p de CMH	0,002	
Tiempo hasta el primer brote de SHE		
Probabilidad de brote a la semana 32 (%), (IC 95%)	26,3 (16,5; 40,3)	52,7 (40,1; 66,5)
Odds ratio (IC 95%)	0,34 (0,18; 0,67)	
Valor p de CMH	0,002	
Brotos de SHE durante la semana 20 y hasta la semana 32 inclusive		
Pacientes con ≥1 brote de SHE o que se retiraron del estudio (%)	9 (17)	19 (35)
Odds ratio (IC 95%)	0,33 (0,13; 0,85)	
Valor p de CMH	0,02	
Tasa de brotes de SHE		
Tasa media estimada/año	0,50	1,46
Razón de tasas (IC 95%)^a	0,34 (0,19; 0,63)	
Valor p de la prueba de suma de rangos Wilcoxon	0,002	
Cambio desde el inicio en la gravedad de fatiga en base al punto 3 del Inventario Breve de Fatiga (IBF) (por nivel de fatiga durante las últimas 24 horas) en la semana 32^b		
Cambio medio en el punto 3 del IBF	-0,66	0,32
Comparación del valor-p (mepolizumab vs. placebo) de la prueba de suma de rangos Wilcoxon	0,036	

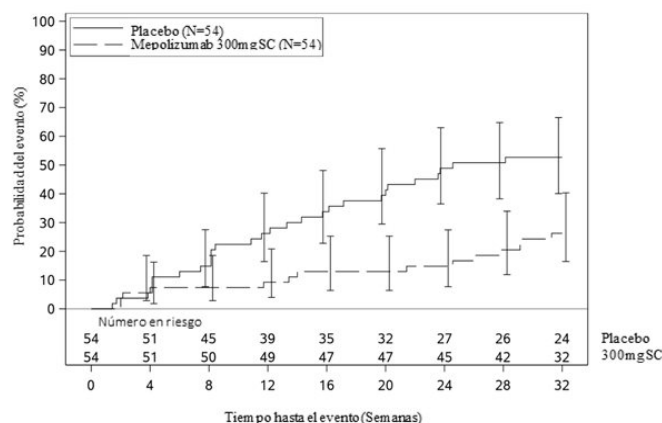
^a Razón de tasas <1 favorece a mepolizumab.

^b Pacientes con datos incompletos incluidos con el peor valor observado. Escala del punto 3 del IBF: 0 = sin fatiga a 10 = la peor imaginable. CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.

Durante el periodo de seguimiento de 32 semanas, se observó un incremento estadísticamente significativo en el tiempo hasta el primer brote de SHE para los sujetos tratados con mepolizumab respecto a placebo ($p = 0,002$). El riesgo de presentar un primer brote de SHE durante el período de tratamiento fue, en términos relativos, un 66% menor para el grupo de mepolizumab en comparación con placebo HR: [0,34; IC del 95%: 0,18 a 0,67; ($p=0,002$)]. Figura 1)¹⁰⁻¹². Durante la semana 20 hasta la semana 32 (inclusive), un menor número de sujetos experimentaron un brote de SHE o se retiraron del estudio

cuando recibieron mepolizumab en comparación con el placebo (17% vs. 35%, respectivamente; $p=0,020$), unos resultados que fueron consistentes con el análisis de regresión logística ajustado por las covariables región y dosis inicial de corticoides orales: [OR: 0,33, IC 95%: 0,13 a 0,85]; ($p=0,02$)]¹⁰⁻¹².

Figura 1. Curva de Kaplan Meier para el tiempo hasta el primer brote de SHE.



Adicionalmente, el tratamiento con mepolizumab resultó en una reducción estadísticamente significativa en la tasa anualizada de brotes de SHE (calculados para cada sujeto como el número de brotes de SHE dividido por el tiempo en el estudio) en comparación con placebo, $p=0,002$. Con el ajuste por covariables, se observó una reducción relativa del 66% en la tasa de recaídas en los pacientes tratados con mepolizumab (Razón de tasas: 0,34; IC 95%: 0,19 a 0,63; $p<0,001$)^{10,12}. La gravedad de la fatiga también mejoró con mepolizumab en la semana 32, observándose un cambio de la mediana respecto al valor basal en el punto 3 del IBF de -0,66 (mepolizumab) vs. 0,32 (placebo); $p=0,036$ ^{10,12}.

En la semana 32, el recuento de eosinófilos en sangre se redujo de una media geométrica inicial de 1.460 (N=54) a 70 céls/ μ l (N=47), observándose una reducción de la media geométrica del 92% en comparación con el placebo^{11,12}.

En cuanto a las variables exploratorias, una proporción significativamente menor de sujetos tratados con mepolizumab (9%) tuvo un recuento elevado de eosinófilos en sangre que alcanzó el nivel de umbral predefinido (2 x valor basal o valor basal + 2.500 céls/ μ L) o se retiró del estudio durante las 32 semanas en comparación con los sujetos tratados con placebo (35%) ($p<0,001$). Asimismo, mepolizumab se asoció con una mejora en la puntuación de los síntomas de SHE más molestos (ver descripción de síntomas en la Tabla 1), con una reducción estadísticamente significativa en el cambio medio desde el inicio de -1,80 (mepolizumab) y de -0,88 (placebo). A pesar de que en la semana 32 se observó una mejora de 116 ml (IC 95%: -35 a 268; $p=0,131$) desde el valor basal en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y de 58 ml (IC 95%: -121 a 237; $p=0,521$) en la capacidad vital forzada (FVC) con mepolizumab en comparación con placebo ninguno de estos

cambios fue estadísticamente significativo). Las pruebas de electrocardiograma tampoco revelaron diferencias a las 32 semanas con respecto a los valores basales, ni se observaron diferencias al comparar ambos tratamientos [fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) basal: 61,6% mepolizumab; 62,4% placebo y FEVI a las 32 semanas: 61,9% mepolizumab; 62,6% placebo]¹¹.

Análisis de subgrupos

Los resultados de la variable principal se examinaron en subgrupos según la edad, el sexo, la raza, la región geográfica, el peso, la dosis de basal de corticoides orales y el recuento basal de eosinófilos sanguíneos. Si bien el número de pacientes incluidos en algunas categorías de los subgrupos fue reducido (por ejemplo pacientes >65 años, pacientes de otras razas que no fueran de raza blanca, pacientes de Argentina, México y Brasil, pacientes con dosis >20 mg de prednisona o equivalente), los resultados para todos los subgrupos fueron consistentes con el análisis primario, y mostraron una reducción del número de pacientes que experimentaron ≥ 1 brote de SHE o que se retiraron del estudio durante el periodo de tratamiento de 32 semanas en el grupo de mepolizumab con respecto a placebo¹¹ (Tabla 3).

Estudio OLE 205203

El estudio 205203 fue una extensión abierta de 20 semanas del ensayo de fase III 200622, en el que participaron los sujetos que habían completado las 32 semanas de evaluación del estudio 200622 desde la aleatorización, incluyendo tanto a los pacientes que habían completado el periodo de tratamiento de 32 semanas, como a aquellos que se habían retirado de forma prematura pero que continuaron en el estudio por protocolo hasta las 32 semanas (10, 11). Se permitió que el tratamiento del SHE se ajustara según el estándar de atención local mientras se mantenía el tratamiento con 300 mg de mepolizumab iniciado en la semana 4. Se incluyó un total de 102 pacientes: 52 sujetos habían recibido previamente placebo y 50 mepolizumab en el estudio de fase III.

El efecto del tratamiento con mepolizumab en la reducción de brotes de SHE notificados durante el ensayo 200622 se mantuvo en los pacientes que continuaron su tratamiento con mepolizumab en el estudio OLE 205203, donde el 94% (47/50) de los pacientes no experimentó ningún brote. De los 72 pacientes que necesitaron corticoides orales durante las semanas 0 a la 4 en el estudio OLE, el 28% de los pacientes alcanzaron una reducción de la dosis media diaria del 50% durante las semanas 16 a 20; una mayor proporción de sujetos tratados previamente con placebo lograron esta reducción (37%) en comparación con los sujetos tratados previamente con mepolizumab (18%)^{10,11}.

Tabla 3. Proporción de sujetos que experimentaron ≥ 1 brote de SHE o se retiraron del estudio en el periodo de tratamiento de 32 semanas por subgrupos.

Subgrupos	Mepolizumab (N=54) Eventos/N del subgrupo (%)	Placebo (N=54) Eventos/N del subgrupo (%)
Total	15/54 (28)	30/54 (56)
Edad		
12<18 años	0/1 (0)	2/3 (67)
18-64 años	13/49 (27)	23/41 (56)
≥ 65 años	2/4 (50)	5/10 (50)
Sexo		
Mujeres	6/30 (20)	17/27 (63)
Hombres	9/24 (38)	13/27 (48)
Raza		
Negra o americana africana	0/0 (0)	2/2 (100)
Blanca	15/52 (29)	27/48 (56)
Asiática	0/1 (0)	0/2 (0)
Otra	0/1 (0)	1/2 (50)
Región		
USA	2/7 (29)	5/8 (63)
Argentina, México y Brasil	3/8 (38)	3/8 (38)
Resto del mundo	10/39 (26)	22/38 (58)
Peso		
≤ 70 kg	6/22 (27)	16/27 (59)
>70 kg a ≤ 85 kg	6/20 (30)	9/16 (56)
>85 kg	3/12 (25)	5/11 (45)
Dosis basal de OCS		
0 a ≤ 20 mg/día prednisona o equivalente	13/49 (27)	29/53 (55)
>20 mg/día prednisona o equivalente	2/5 (40)	1/1 (100)
Recuento basal eosinófilos (cél/s/μl)		
<900	5/11 (45)	11/15 (73)
≥ 900 a <1.500	5/15 (33)	5/15 (33)
≥ 1.500 a <2.200	2/13 (15)	7/12 (58)

≥2.200

3/15 (20)

7/12 (58)

Limitaciones, validez y utilidad práctica

La población del estudio 200622 incluye pacientes con SHE no controlado adecuadamente con el tratamiento estándar: los participantes habían experimentado al menos 2 brotes de SHE en los últimos 12 meses y tenían un recuento de eosinófilos en sangre ≥ 1.000 céls/ μ l a pesar del tratamiento de mantenimiento. Por otro lado, se excluyeron a los pacientes positivos para la quinasa F/P (respondedores a la terapia con imatinib), así como a aquellos que presentaron daño cardíaco clínicamente significativo, enfermedad hepática o biliar activa u otras manifestaciones potencialmente mortales del SHE (10). Por tanto, la validez externa solo es aplicable para los pacientes con SHE sensible al tratamiento con glucocorticoides, incluido el SHE idiopático, o variantes linfocíticas del SHE, y sin comorbilidades asociadas potencialmente mortales como las relacionadas con un daño o lesión orgánica grave.

La variable primaria empleada (proporción de pacientes que experimentaron un brote de SHE), no se ha utilizado previamente en estudios en esta enfermedad, aunque se reconoce su relevancia clínica, así como el efecto del tratamiento observado en comparación con placebo.

Actualmente, no existe una definición aceptada de remisión para el SHE y/o de los criterios de evaluación que puedan utilizarse de forma estándar en la práctica clínica para establecer la falta de eficacia o la remisión a largo plazo. Por tanto, la decisión de suspender o continuar el tratamiento con mepolizumab en el tratamiento del SHE se basará en el juicio clínico, de acuerdo con el estado clínico general del paciente y su medicación de mantenimiento basal.

Evaluaciones por otros organismos

No existen, en el momento actual, evaluaciones realizadas por otros organismos.

Seguridad¹⁰⁻¹²

El análisis de seguridad incluyó los resultados del estudio de fase III 200622 y del estudio de fase III MHE100185 inicialmente presentado para avalar la seguridad y eficacia en esta indicación y que fue retirada en su momento por la falta de datos suficientes que avalaran la seguridad y eficacia. Estos dos estudios controlados por placebo se integraron y constituyen el principal conjunto de datos para analizar la seguridad. Adicionalmente, se analizaron los resultados de los estudios OLE 205203, OLE MHE100901 (extensión abierta

del estudio MHE100185) y del Programa de Acceso Extendido en SHE (EAP, por sus siglas en inglés).

Estudios 200622 y MHE100185

El análisis principal de seguridad integró a un total de 193 pacientes de los dos estudios de fase III controlados con placebo y completados: 108 pacientes del estudio 200622 y 85 pacientes del estudio MHE100185. Del total de participantes, 54 recibieron mepolizumab 300 mg SC y 43 mepolizumab 750 mg IV, según pertenecieran al primer o segundo ensayo, respectivamente.

La incidencia de acontecimientos adversos (AA) emergentes durante el tratamiento fue similar entre el grupo de placebo (92%) y el de mepolizumab (91%). Los AA más comúnmente reportados fueron cefalea, fatiga y prurito. El AA que ocurrió con una mayor incidencia en el grupo de mepolizumab en comparación con placebo (18% versus 6%) fue el de infecciones del tracto respiratorio superior. La mayoría de los AA fueron de intensidad leve o moderada, se resolvieron y no se consideraron relacionados con el tratamiento¹¹.

La incidencia de reacciones adversas (RA) fue del 20% en el grupo de placebo y del 29% en el grupo de mepolizumab. Las RA notificadas para $\geq 3\%$ de los sujetos en cualquiera de los grupos de tratamiento fueron fatiga, reacción en el lugar de la inyección, hinchazón periférica, artralgia, mialgia, cefalea, tos y disnea. Ninguna de estas reacciones se consideró grave¹¹.

Hubo varios AA individuales en los que el riesgo relativo ajustado fue >2 en el grupo de todas las dosis de mepolizumab en comparación con el grupo de placebo. Estos fueron dolor torácico musculoesquelético (4,92), palpitations (3,93), prurito generalizado (2,98), edema periférico (2,95), absceso dental (2,94), infección del tracto respiratorio superior (2,79) y estreñimiento (2,47). Aunque hubo diferencias numéricas en las incidencias de AA observadas entre todas las dosis de mepolizumab y placebo, el tamaño de la muestra en los estudios fue relativamente pequeño y los intervalos de confianza del 95% fueron amplios e incluyeron 1,0 para todos los eventos excepto para el evento de infección del tracto respiratorio superior, que se presentó con un riesgo 2,79 veces mayor en el grupo tratado con mepolizumab respecto al grupo placebo y de forma estadísticamente significativa. No obstante, se consideró improbable una relación causal entre el tratamiento con mepolizumab y este AA, y se concluyó que estas diferencias podrían deberse al azar teniendo en cuenta el pequeño número de pacientes inscritos y la ausencia de este resultado en otras indicaciones de mepolizumab¹¹.

Las reacciones sistémicas (alérgicas [hipersensibilidad tipo I] y otras), así como las reacciones locales en el lugar de la inyección, se recogieron únicamente en el estudio 200622. No se informaron reacciones de hipersensibilidad sistémica ni eventos de anafilaxia en el grupo de mepolizumab en este estudio. Se notificó una reacción cutánea multifocal en un paciente tratado con 300 mg de mepolizumab^{10,11}.

Por otra parte, un 4% de pacientes del grupo placebo informaron de reacciones locales en el lugar de la inyección, vs. un 6% en el grupo de mepolizumab; todos los eventos se resolvieron y no dieron lugar a la interrupción del tratamiento^{10,11}.

En cuanto a la inmunogenicidad, se detectaron anticuerpos frente a mepolizumab en 1 sujeto de forma basal y en 1 a lo largo del tratamiento de 32 semanas del estudio 200622; ninguno de estos pacientes fue positivo para anticuerpos neutralizantes. En el estudio MHE100185, 5 sujetos fueron positivos para anticuerpos anti-fármaco (1 en placebo y 4 en mepolizumab). Tampoco se encontró ningún paciente con anticuerpos neutralizantes en este estudio¹¹.

La incidencia de AA que llevaron a la interrupción permanente del tratamiento del estudio o a la retirada del mismo fue del 6% en el grupo de placebo y del 2% en el grupo de mepolizumab¹¹. Se produjeron 2 muertes al integrar ambos ensayos en el grupo de mepolizumab (1 con 300 mg SC y 1 con 750 mg IV); estos eventos no se consideraron relacionados con el tratamiento¹¹.

Estudio OLE 205203

En el estudio OLE 205203, el perfil de seguridad fue similar al observado en el estudio 200622. El AA notificado con mayor frecuencia fue diarrea (12%). Por su parte, la incidencia de RA fue del 15%. Un sujeto (aleatorizado previamente a placebo) notificó dolor no grave; esta RA fue de intensidad severa y condujo a la retirada del estudio. Las reacciones alérgicas (hipersensibilidad de tipo I) se informaron en 2 sujetos, siendo eventos no graves. En 6 (6%) sujetos se recogieron reacciones locales en el lugar de la inyección; todas acabaron resolviéndose. Un total de 36 sujetos (35%), informaron de infecciones e infestaciones, siendo graves en 5 participantes (5%)¹¹.

Estudio OLE MHE100901

En general, la incidencia y el patrón de AA notificados en el estudio MHE100901 (mepolizumab 750 mg IV) fueron similares a los del estudio original MHE100185. En el estudio MHE100901, la incidencia de AA durante el tratamiento fue del 97%, y los notificados con mayor frecuencia fueron tos (33%), fatiga (31%), cefalea (29%), URTI (29%) y sinusitis (28%). Las RA más frecuentes fueron fatiga (8%), náuseas (4%), artralgia, dolor en

las extremidades, prurito y dolor de cabeza (3% cada una). Se produjeron 4 muertes en este estudio, una de las cuales se consideró relacionada con el tratamiento (paciente con linfoma angioinmunoblástico de células T)¹¹.

Estudio Programa de Acceso Extendido en SHE (EAP, por sus siglas en inglés)

Este estudio se encontraba en curso en la fecha límite para presentar la solicitud de autorización de mepolizumab en el SHE, momento en el que la mayoría de los pacientes estaban inscritos en el estudio MHE104317 (339), donde la incidencia de AA fue del 91%, siendo infecciones del tracto respiratorio superior (24%) y fatiga (22%) los más frecuentes. Las RA más comúnmente notificadas fueron cefalea, fatiga y náuseas. Se produjeron 33 muertes en el estudio EAP. Estos pacientes tenían SHE grave y enfermedades potencialmente mortales, por lo que presentaban un riesgo mayor que los pacientes incluidos en los ensayos controlados con placebo y de extensión abierta. De estas 33 muertes, 1 se consideró relacionada con el tratamiento (síndrome de disfunción orgánica múltiple); este paciente fue tratado con 750 mg de mepolizumab por vía IV¹¹.

En todo el programa de desarrollo del SHE (estudios 200622, MHE100185, OLE 205203, OLE MHE100901 y SHE EAP), se detectaron 18 casos de linfoma, 17 de los cuales ocurrieron en pacientes tratados con mepolizumab: 1 caso no fue grave y se resolvió a los 2 meses y 4 ocurrieron dentro de los 90 días desde el inicio del tratamiento, y por lo tanto, era probable que fueran preexistentes. De los 12 casos restantes, la mitad ocurrió en la variante linfocítica de SHE, asociada con un mayor riesgo de desarrollar linfomas. No se puede excluir de forma clara una asociación entre los linfomas y mepolizumab¹¹.

Valoración del beneficio clínico

Mepolizumab ha mostrado ser eficaz como tratamiento adicional en pacientes adultos con SHE no controlado adecuadamente sin una causa secundaria no hematológica identificable (10). Esta conclusión se basa en los datos obtenidos del ensayo de fase III 200622, en el cual mepolizumab redujo en un 50% (términos relativos) la proporción de pacientes que experimentaron un brote de SHE durante las 32 semanas de ensayo (10-12). Es necesario mencionar que la variable principal del ensayo es una variable no empleada en otros ensayos para el tratamiento del SHE, aunque se reconoce su relevancia clínica, así como el efecto del tratamiento observado en relación con placebo. La elección de esta variable se basó en la relación directa entre el empeoramiento de signos y síntomas asociados a un brote con el mal control de la enfermedad y, por lo tanto, con la necesidad de modificar la terapia y/o el recuento de eosinófilos. Cabe mencionar que la inclusión de este parámetro en la definición de brote, puede condicionar la elección de mepolizumab

por su mecanismo de acción. En este sentido, el tratamiento con mepolizumab se asoció con una reducción del 92% desde el inicio en el recuento de eosinófilos en sangre en comparación con el placebo, un hallazgo importante teniendo en cuenta que el aumento de eosinófilos en sangre es un marcador subrogado de la eosinofilia tisular y del daño orgánico en pacientes con SHE.

Respecto a la seguridad, el tipo e intensidad de los AA es concordante con el perfil de seguridad ya conocido de mepolizumab para otras indicaciones. Sin embargo hay que destacar que la incidencia de infecciones del tracto respiratorio superior fue un 10% superior para el grupo de mepolizumab. Las RA más frecuentes en mepolizumab y placebo fueron fatiga, reacción en el lugar de la inyección, hinchazón periférica, artralgia, mialgia, cefalea, tos y disnea y ninguna de estas reacciones se consideró grave.

Discusión

La eficacia de mepolizumab en el tratamiento del SHE ha sido evaluada en un ensayo clínico de fase III: 200622, que se complementa con los datos adicionales del estudio OLE 205203. Los resultados del estudio de fase III han demostrado una mejora (reducción) estadísticamente significativa de la proporción de pacientes que experimentaron un brote de SHE¹⁰⁻¹².

El diseño del estudio de fase III, doble-ciego, se considera adecuado. La variable principal (proporción de pacientes con brotes de SHE a las 32 semanas), es una variable clínica que no se ha investigado previamente en ensayos clínicos. No obstante, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) consideró que esta variable era aceptable y clínicamente relevante para la población seleccionada.

Para mejorar la objetividad de la evaluación de los brotes, se emplearon las evaluaciones *core* del SHE para caracterizar la enfermedad al inicio del estudio y para monitorizar los cambios durante el periodo de tratamiento, aunque el criterio final para definir un brote de SHE se basó en el juicio clínico.

Los resultados de la variable principal se examinaron en los subgrupos según la edad, el sexo, la raza, la región geográfica, el peso, la dosis de corticoides orales basal y los eosinófilos sanguíneos basales, demostrando que en general, mepolizumab reducía el número de pacientes con ≥ 1 brote de SHE a las 32 semanas de tratamiento en comparación con placebo.

Tres de las cuatro variables secundarias analizadas estudiaron también los brotes de SHE, y los resultados fueron consistentes con los de la variable principal. Así, mepolizumab redujo el tiempo hasta el primer brote, la tasa anual de brotes, así como el número de pacientes que experimentaron un brote desde la semana 20 hasta la 32¹⁰⁻¹². La variable

sintomática analizada (percepción de la gravedad de la fatiga por el paciente mediante el punto 3 del IBF), también mostró una mejora significativa con el tratamiento con mepolizumab. El IBF no ha sido validado en pacientes con SHE, pero se consideró un instrumento adecuado para recoger la percepción de la fatiga. La actividad de la enfermedad en órganos concretos se investigó de forma exploratoria mediante el uso de pruebas de función pulmonar y ecocardiogramas, las cuales no mostraron diferencias significativas entre el tratamiento activo vs. placebo.

En general, los resultados del estudio OLE 205203 llevado a cabo en pacientes que habían recibido previamente placebo o mepolizumab en el estudio de fase III 200622 y a los que se les administró mepolizumab durante 20 semanas más, confirmó una reducción de los brotes, de la necesidad de corticoides orales y del recuento de eosinófilos en sangre también a largo plazo¹⁴. No obstante, hay que reconocer la limitación de su diseño (abierto y con falta de comparador).

En el estudio MHE100185, mepolizumab demostró ser eficaz en la capacidad de reducir la necesidad de corticoides en pacientes con la variante linfocítica del SHE, pero en algunos casos no logró mantener un nivel de eosinófilos por debajo de 600 céls/ μ l, lo que sugiere una neutralización incompleta del exceso de producción de IL-5 o la participación de otros factores eosinofilopoyéticos¹⁵.

Mientras que el descubrimiento de la mutación F/P en pacientes con la variante mieloproliferativa del SHE y su respuesta a imatinib ha mejorado la supervivencia y la calidad de vida de esta subpoblación⁹, las opciones terapéuticas para los pacientes F/P negativos son más limitadas y se reducen al uso de glucocorticoides sistémicos y de agentes citotóxicos o inmunomoduladores como segunda línea de tratamiento. En este contexto, además de mepolizumab, se han investigado otros anticuerpos anti IL-5 como posibles terapias alternativas. Benralizumab ha sido estudiado en un pequeño ensayo de fase II en pacientes con SHE F/P negativos, mostrando efectos beneficiosos en el recuento absoluto de eosinófilos¹⁶, mientras que los resultados de reslizumab son todavía limitados para esta indicación. Otras dianas terapéuticas incluyen el antígeno CD52, expresado en la superficie celular de los eosinófilos. El anticuerpo monoclonal anti-CD52 alemtuzumab se ha evaluado en el SHE idiopático refractario, donde produjo una remisión hematológica completa en el 91% de un total de 11 pacientes, de los cuales un 70% tuvo una recaída¹⁷. No obstante, en el momento actual, mepolizumab es el único medicamento de similares características que ha sido autorizado para el tratamiento del SHE. Con respecto a medicaciones concomitantes, casi todos los sujetos (92%) habían recibido medicamentos de mantenimiento para el SHE de forma regular, mientras que todos los participantes habían recibido corticoides orales o terapia citotóxica/inmunosupresora para tratar los brotes antes de ingresar al estudio. Por lo tanto, la administración de mepolizumab no exime de seguir tratando a los pacientes con su tratamiento estándar para el SHE.

Mepolizumab está indicado como tratamiento de larga duración. Sin embargo, la experiencia clínica en la indicación de SHE se limita a 32 semanas (8 meses) en el estudio de fase III 200622 más 20 semanas adicionales en el estudio de seguimiento abierto, para un total de 52 semanas (1 año). 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 el nivel de control de los síntomas. Mepolizumab presenta un buen perfil de seguridad, siendo la fatiga, reacción en el lugar de la inyección, hinchazón periférica, artralgia, mialgia, cefalea, tos y disnea las RA más frecuentes. Otra de las RA más relevantes fueron las infecciones del tracto respiratorio superior, con una incidencia de 17 casos en el grupo de mepolizumab versus 6 casos en el de placebo. En el estudio de fase III, 1 paciente (2%) notificó una reacción sistémica en el grupo que recibió 300 mg de mepolizumab (reacción cutánea multifocal) y ningún paciente en el grupo placebo. Las reacciones locales en el lugar de inyección (p.ej. ardor, picazón) ocurrieron en un 7% de los pacientes que recibieron mepolizumab vs. 4% en placebo. Hubo dos muertes, ambas en el grupo de mepolizumab, pero ninguna se relacionó con el tratamiento¹¹.

Conclusión

Mepolizumab ha demostrado eficacia frente a placebo como tratamiento adicional en pacientes adultos con SHE F/P negativo no controlado adecuadamente sin una causa secundaria no hematológica identificable.

En el ensayo clínico de fase III (N=108) mepolizumab en comparación con placebo, se asoció con un porcentaje menor de pacientes que experimentaron un brote de la enfermedad a las 32 semanas (28% frente al 56%), y con una reducción del 66% en la tasa anualizada de brotes y el riesgo de experimentar un brote. El estudio OLE 205203 (N=102) confirmó la reducción de los brotes a largo plazo observada en el estudio de fase III, y evidenció una disminución en la dosis de corticoides orales asociada al uso de mepolizumab.

Los efectos de mepolizumab fueron consistentes en los subgrupos según la edad, el sexo, la raza, la región geográfica, el peso, la dosis de basal de corticoides orales y el recuento basal de eosinófilos sanguíneos.

En cuanto a la seguridad observada en el estudio 200622, no se identificaron RA adicionales a las reacciones notificadas en los estudios de asma eosinofílica grave. 1 paciente (2%) informó de una reacción sistémica en el grupo que recibió 300 mg de mepolizumab (reacción cutánea multifocal). Las reacciones locales en el lugar de inyección (p.ej. ardor, picazón) ocurrieron en una tasa del 7% de los pacientes que recibieron mepolizumab en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron

placebo. El perfil de seguridad de mepolizumab en pacientes del estudio OLE 205203 fue similar al de los pacientes en el estudio de fase III controlado con placebo.

Mepolizumab está indicado como tratamiento de larga duración. No obstante, la duración máxima del tratamiento en ensayos clínicos fue de 1 año. No se ha establecido la duración óptima del tratamiento (10). 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 el nivel de control de los síntomas. También se debe evaluar la necesidad de continuar el tratamiento en aquellos pacientes que desarrollen manifestaciones potencialmente mortales de SHE, ya que no se ha estudiado mepolizumab en esta población¹⁰.

Como conclusión, mepolizumab, añadido al tratamiento habitual con corticoides orales, terapia inmunosupresora/ citotóxica u otra terapia estándar para el síndrome hipereosinofílico (SHE), supone una opción de tratamiento en pacientes con SHE que son negativos para la F/P, que no presenten manifestaciones potencialmente mortales de SHE y que no consiguen un buen control de la enfermedad con el tratamiento estándar, siempre que se descarte una causa secundaria no hematológica identificable que explique la eosinofilia.

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 Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Referencias

1. Ackerman, S. J. & Bochner, B. S. Mechanisms of eosinophilia in the pathogenesis of hypereosinophilic disorders. *Immunology and allergy clinics of North America* 27, 357 (2007).
2. Curtis, C. & Ogbogu, P. Hypereosinophilic Syndrome. *Clinical reviews in allergy & immunology* 50, 240–251 (2016).
3. Stella, S. et al. Molecular Pathogenesis and Treatment Perspectives for Hypereosinophilia and Hypereosinophilic Syndromes. *International Journal of Molecular Sciences* 22, 1–22 (2021).
4. Crane, M. M., Chang, C. M., Kobayashi, M. G. & Weller, P. F. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. *The Journal of allergy and clinical immunology* 126, 179–181 (2010).
5. Requena, G., Logie, J., Gibbons, D. C., Steinfeld, J. & van Dyke, M. K. The increasing incidence and prevalence of hypereosinophilic syndrome in the United Kingdom. *Immunity, Inflammation and Disease* 9, 1447–1451 (2021).
6. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol* 124, 1319-1325 (2009).
7. Valent, P. et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *The Journal of allergy and clinical immunology* 130, (2012).
8. Shomali, W. & Gotlib, J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American journal of hematology* 94, 1149–1167 (2019).
9. Klion, A. D. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood* 126, 1069–1077 (2015).
10. Ficha técnica autorizada de Nucala (mepolizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents-product-information/nucala-epar-product-information_en.pdf (Acceso 28 Marzo 2022).
11. Informe Público Evaluación Europeo de la variación de extensión de la indicación de Nucala en SHE. Documento disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-h-c-003860-ii-0037-epar-assessment-report-variation_en.pdf
12. Roufosse, F. et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of allergy and clinical immunology* 146, 1397–1405 (2020).
13. Gleich, G. J. et al. Safety and Efficacy of Mepolizumab in Hypereosinophilic Syndrome: An Open-Label Extension Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 9, 4431-4440.e1 (2021).
14. Rothenberg, M. E. et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med* 358, 1215–1228 (2008).
15. Roufosse, F. et al. Mepolizumab as a corticosteroid-sparing agent in lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 126, 828-835.e3 (2010).
16. Kuang, F. L. et al. Benralizumab for PDGFRA-Negative Hypereosinophilic Syndrome. *N Engl J Med* 380, 1336-1346 (2019).
17. Verstovsek, S. et al. Alemtuzumab therapy for hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia. *Clin Cancer Res* 15, 368–373 (2009).

Fe de erratas

Con fecha 05 de octubre de 2023, se ha corregido las siguientes erratas:

En la tabla 3 “Proporción de sujetos que experimentaron ≥ 1 brote de SHE o se retiraron del estudio en el periodo de tratamiento de 32 semanas por subgrupo” se ha añadido la fila con el título “Recuento basal eosinófilos (cél/s/ μ l)”.