



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de benralizumab (Fasenra<sup>®</sup>) como tratamiento adicional en el asma grave no controlada eosinofílica

IPT, 1/2019. V1

Fecha de publicación: 15 de enero de 2019<sup>†</sup>

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas en la que intervienen diversas células y mediadores celulares y que se asocia a una hiperrespuesta de los bronquios produciendo episodios recurrentes de sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, particularmente por la noche o de madrugada. Estos episodios se asocian con una obstrucción variable al flujo aéreo pulmonar que a menudo es reversible de forma espontánea o con el tratamiento (1). Se estima que en España afecta aproximadamente al 4,9% de los adultos (aunque se han descrito prevalencias de hasta el 14,6% en algunas zonas geográficas) (2) y a aproximadamente al 10% de los niños (3).

El objetivo del tratamiento del asma es alcanzar y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir al máximo su mortalidad. El tratamiento farmacológico es escalonado y debe ajustarse según el nivel de control, siendo necesaria una evaluación periódica del paciente para determinar si se cumplen los objetivos terapéuticos.

Los corticosteroides inhalados (CSI) constituyen el tratamiento de elección para el control a largo plazo del asma. En los casos más graves, se emplean dosis elevadas de CSI junto con un agonista  $\beta_2$  de larga duración (LABA), pudiendo asociarse tiotropio y/o un antagonista de los receptores de leucotrienos (LTRA) y/o administrar corticosteroides orales (CSO) (1,4). Es importante señalar que el uso prolongado de corticosteroides sistémicos suele asociarse con efectos adversos, en ocasiones graves (5).

Se denomina asma grave no controlada a la enfermedad asmática que persiste mal controlada a pesar de recibir tratamiento con una combinación de CSI a dosis elevadas junto con un LABA en el último año, o bien CSO durante al menos seis meses del mismo periodo. La falta de control se objetiva mediante cualquiera de las siguientes características (6):

- Inadecuado control de los síntomas: test de control del asma (ACT)  $<20$  o cuestionario de control del asma (ACQ)  $>1,5$ .
- Exacerbaciones graves frecuentes:  $\geq 2$  exacerbaciones graves o haber recibido  $\geq 2$  ciclos de CSO de  $\geq 3$  días cada uno en el año anterior.
- $\geq 1$  hospitalización por exacerbación grave, ingreso en la unidad de cuidados intensivos o ventilación mecánica en el año anterior.
- Limitación crónica al flujo aéreo: volumen espiratorio en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>)  $<80\%$  tras broncodilatador.

En nuestro medio, la prevalencia de pacientes con asma grave no controlada es aproximadamente del 3,9% del total de la población asmática (7).

El asma eosinofílica representa aproximadamente el 25% de los pacientes con asma grave y se caracteriza por la presencia de eosinófilos en las biopsias bronquiales y esputo a pesar de dosis altas de corticosteroides. La eosinofilia en sangre es un reflejo de la eosinofilia en la vía aérea, aunque esta relación no está tan clara en pacientes graves y, especialmente, en los que reciben corticoides orales (5).

Suele ser de inicio tardío y puede asociarse con pólipos nasales, rinosinusitis e infecciones del tracto respiratorio (4,6).

Actualmente, están autorizados dos anticuerpos monoclonales que bloquean la interleucina 5 (IL-5) como tratamiento adicional en pacientes adultos con asma grave no controlada eosinofílica: mepolizumab (Nucala<sup>®</sup>) (8), que se administra por vía subcutánea, y reslizumab (Cinqaero<sup>®</sup>) (9), que debe administrarse en forma de perfusión intravenosa, ambos cada 4 semanas.

Omalizumab (Xolair<sup>®</sup>) (10), que se une específicamente a la IgE, está autorizado como tratamiento adicional en asma persistente grave alérgica mediada de forma convincente por IgE.

## BENRALIZUMAB (FASENRA<sup>®</sup>) (11)

Benralizumab ha sido autorizado como tratamiento adicional en pacientes adultos con asma eosinofílica grave que no están adecuadamente controlados a pesar del tratamiento dosis altas de CSI y agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada.

Se trata de un tratamiento de mantenimiento que debe ser prescrito por facultativos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento del asma grave no controlada eosinofílica y que no debe utilizarse para tratar exacerbaciones agudas de asma.

Se presenta como solución inyectable que se administra por vía subcutánea por un profesional sanitario. La dosis recomendada es de 30 mg cada cuatro semanas durante las tres primeras dosis y, tras éstas, cada ocho semanas.

La necesidad de continuar el tratamiento debe reconsiderarse al menos una vez al año, de acuerdo a la gravedad de la enfermedad, el grado de control de las exacerbaciones así como el recuento de eosinófilos en sangre.

### Farmacología (11)

Se trata de un anticuerpo monoclonal antieosinófilos humanizado y afucosilado que se une con elevada afinidad y especificidad a la subunidad  $\alpha$  de los receptores para IL-5 (IL-5R $\alpha$ ) que se expresan específicamente en la superficie de eosinófilos y basófilos. La ausencia de fucosa en el dominio Fc de benralizumab determina una gran afinidad por los receptores Fc $\gamma$ RIII en células efectoras inmunitarias como las células NK. Esto causa apoptosis de eosinófilos y basófilos mediante un refuerzo de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, que reduce la inflamación eosinofílica.

### Eficacia (12)

El programa de desarrollo clínico (fase III) incluyó tres estudios pivotales: dos de ellos destinados a evaluar el efecto de benralizumab sobre las exacerbaciones (estudios D3250C00017 SIROCCO- y D3250C00018 –CALIMA-) y el tercero para analizar la reducción en el uso de CSO (D3250C00020- ZONDA).

*Estudios SIROCCO (n=1.205) y CALIMA (n=1.306) (13,14)*

Se trata de dos ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, doble simulación, de grupos paralelos y controlados con placebo, con una duración de 48 y 56 semanas, respectivamente.

El objetivo principal fue estudiar el efecto de dos regímenes de dosificación de benralizumab sobre las exacerbaciones en pacientes con asma no controlada a pesar del tratamiento con dosis altas de CSI+LABA.

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 26 de junio de 2018.

Los objetivos secundarios consistieron en la evaluación del efecto de ambos regímenes en la función pulmonar, los síntomas y otras medidas de control del asma, la calidad de vida relacionada con la salud así como en las hospitalizaciones y visitas a urgencias por asma.

Los sujetos a incluir debían tener entre 12 y 75 años de edad, peso  $\geq 40$  kg, antecedentes de asma que requiriera dosis medias-altas de CSI y un LABA durante al menos un periodo de 12 meses así como tratamiento documentado con CSI+LABA durante al menos 3 meses, con o sin CSO y tratamientos adicionales para el control del asma durante 30 días. Además, debían presentar evidencia de asma documentada mediante reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo ( $FEV_1$  post-broncodilatador  $\geq 12\%$  y 200 ml), obstrucción persistente al flujo aéreo ( $FEV_1$  pre-broncodilatador  $< 80\%$  del valor predicho), ausencia de control, evidenciada por una puntuación en el ACQ-6  $\geq 1,5$  puntos y, durante los 7 días anteriores a la aleatorización, al menos uno de los siguientes criterios:  $> 2$  días con una puntuación  $\geq 1$  en los síntomas diurnos o nocturnos; uso de medicación de rescate con agonistas  $\beta_2$  de corta duración durante  $> 2$  días o  $\geq 1$  despertares nocturnos debidos a asma. Además, como mínimo, los pacientes debían haber presentado 2 exacerbaciones de asma documentadas que requirieran el uso de corticosteroides sistémicos (o un incremento temporal en la dosis de mantenimiento habitual de CSO) en los 12 meses anteriores.

Se excluyeron los pacientes que tenían enfermedades pulmonares clínicamente importantes, enfermedades que a juicio del investigador pudieran afectar a la seguridad del paciente en el estudio, influir en los resultados del estudio o en sus interpretaciones o impedir que los pacientes finalizaran el mismo, infecciones respiratorias del tracto respiratorio superior o inferior que requiriesen tratamiento con antibióticos o antivirales en los 30 días antes de la fecha del consentimiento informado, así como cualquier enfermedad cardíaca clínicamente importante o anomalía en el electrocardiograma que según la opinión del investigador pudiera poner en riesgo al paciente.

Como variable principal en ambos estudios se analizó el efecto de benralizumab sobre la tasa de exacerbaciones clínicamente importantes, definidas como el empeoramiento del asma que requiera el uso de corticosteroides sistémicos (o bien un aumento temporal de la dosis de CSO) durante al menos 3 días, visita a urgencias que requiera el uso de corticoides sistémicos u hospitalización.

Entre las variables secundarias se evaluaron el  $FEV_1$  pre-broncodilatador, la puntuación en los síntomas de asma, en el cuestionario de control del asma (ACQ-6) y en el cuestionario de la calidad de vida en asma para pacientes de 12 o más años de edad (AQLQ(S)+12).

Los pacientes fueron randomizados con un esquema 1:1:1 para recibir benralizumab cada 4 semanas, benralizumab cada 8 semanas (cada 4 semanas las 3 primeras dosis) o placebo. En ambos estudios, la aleatorización se estratificó, entre otros, por los valores basales de eosinófilos ( $\geq 300$  y  $< 300$  eosinófilos/ $\mu$ l sangre) así como por las dosis de CSI (medias/altas) en el estudio CALIMA.

En el estudio SIROCCO se aleatorizaron 1.205 pacientes, de los cuales 1.204 recibieron tratamiento: 399 con benralizumab 30 mg cada 4 semanas, 398, cada 8 semanas (cada 4 las 3 primeras dosis) y 407 con placebo. En total 1.069 (88,7%) completaron el tratamiento.

La población incluida estaba compuesta mayoritariamente por mujeres (66%), con una media de edad de 49 años. El 62,2% había presentado 2 exacerbaciones en los 12 meses previos, el 18,2%, 3 y el 19,6%, 4 ó más. El  $FEV_1$  pre-broncodilatador (pre-BD) medio era del 56,7% del valor predicho y la puntuación media en el ACQ-6 de 2,81 puntos. El 94,5% estaba siendo tratado con una combinación CSI/LABA, con una dosis media de CSI de 903  $\mu$ g de propionato de

fluticasona o equivalente. La mediana del recuento de eosinófilos en sangre era de 379 células/ $\mu$ l

En el estudio CALIMA, se aleatorizaron 1.306 pacientes, de los cuales 425 fueron tratados con benralizumab cada 4 semanas, 441 con benralizumab cada 8 semanas (cada 4 para las tres primeras dosis) y 440 con placebo. Un total de 1.157 (88,6%) pacientes finalizaron el tratamiento al que habían sido aleatorizados, correspondiendo la mayoría (61,8%) a mujeres con una media de edad de 49,2 años. La mayoría había presentado 2 exacerbaciones en el año anterior (65,5%), el 21,1%, 3 y el 13,3%  $\geq 4$ . El  $FEV_1$  pre-BD medio era del 58,3% del valor esperado y la puntuación media en el ACQ-6 era de 2,71 puntos. El 86,0% estaba siendo tratado con una combinación CSI/LABA, con una dosis media de CSI de 873  $\mu$ g de propionato de fluticasona o equivalente. La mediana del recuento de eosinófilos era de 380 células/ $\mu$ l

A continuación se muestran los resultados para benralizumab en el régimen de administración autorizado.

#### Exacerbaciones

En comparación con placebo, benralizumab mostró una disminución en la tasa de exacerbaciones en ambos estudios, con reducciones relativas estadísticamente significativas en los pacientes que presentaban un nivel basal de eosinófilos en sangre  $\geq 300$ / $\mu$ l (análisis principal) del 51% y 28%, respectivamente, lo que en términos absolutos se corresponde a unas reducciones modestas, desde el punto de vista clínico, de -0,78 y -0,29 exacerbaciones/paciente/año (Tabla 1).

**Tabla 1. Tasa anual de exacerbaciones clínicamente relevantes, población ITT.**

	Estudio SIROCCO		Estudio CALIMA	
	BENRA	PBO	BENRA	PBO
<b><math>\geq 300</math> eosinófilos/<math>\mu</math>l sangre</b>	n = 267	n = 267	n = 239	n = 248
Tasa	0,74	1,52	0,73	1,01
Diferencia vs. PBO	-0,78		-0,29	
Razón de tasas (IC95%)	0,49 (0,37 a 0,64)		0,72 (0,54 a 0,95)	
valor p	$< 0,001$		0,019	
<b><math>&lt; 300</math> eosinófilos/<math>\mu</math>l sangre*</b>	n = 131	n = 140	n = 125	n = 122
Tasa	1,11	1,34	0,83	1,38
Diferencia vs. PBO	-0,23		-0,55	
Razón de tasas (IC95%)	0,83 (0,59 a 1,16)		0,60 (0,42 a 0,86)	

\*Poder estadístico insuficiente para detectar diferencias entre brazos de tratamiento

En un análisis post-hoc sobre el efecto en las exacerbaciones en la subpoblación con niveles de eosinófilos en sangre  $\geq 300$  células/ $\mu$ l y dosis elevadas de CSI, se observó una mayor reducción en aquellos pacientes que habían presentado 3 o más exacerbaciones en el año anterior, con una reducción relativa del riesgo del 57% (IC95%: 29-63%) en el estudio SIROCCO y del 51% (IC95%: 33-74%) en el estudio CALIMA, que en términos absolutos fue de -1,28 y -0,84 exacerbaciones/paciente/año, respectivamente. Las diferencias relativas y absolutas en la tasa anual de exacerbaciones entre benralizumab y placebo fueron de menor magnitud cuando se analizaron en los que habían sufrido 2 en el último año, en los que se observó una reducción del 45% (IC95%: 37-80%) correspondiente a una diferencia absoluta de -0,47 exacerbaciones/paciente/año con respecto a placebo en el estudio SIROCCO y sin diferencias entre ambos brazos en el estudio CALIMA.

Las tasas de exacerbaciones que requirieron visita a urgencias/hospitalización en los pacientes que recibieron benralizumab en comparación con placebo en el ensayo SIROCCO fueron de 0,09 vs. 0,25 (razón de tasas: 0,37; IC95%: 0,20 a 0,67;  $p < 0,001$ ) y de 0,12 vs. 0,10 (razón de tasas: 1,23; IC95%: 0,64 a 2,35;  $p = 0,538$ ) en el estudio CALIMA. En este último, la baja tasa de eventos en el grupo placebo (0,10), no permite extraer conclusiones al respecto.

#### Función pulmonar

En ambos estudios, benralizumab mostró mejorías clínicamente relevantes (15) y estadísticamente significativas en la función pulmonar en la población que presentaba un nivel de eosinófilos  $\geq 300/\mu\text{l}$ , de 159 ml y 116 ml, respectivamente (Tabla 2).

**Tabla 2. FEV1 pre-broncodilatador (ml) al final del estudio, población ITT.**

	Estudio SIROCCO		Estudio CALIMA	
	BENRA	PBO	BENRA	PBO
$\geq 300$ eosinófilos/ $\mu\text{l}$ sangre	n = 267	n = 267	n = 239	n = 248
Cambio vs. basal	398	239	330	215
Diferencia vs. PBO (IC95%)	159 (68 a 249)		116 (28 a 204)	
Valor p	0,001		0,01	
$< 300$ eosinófilos/ $\mu\text{l}$ sangre*	n = 131	n = 140	n = 125	n = 122
Cambio vs. basal	248	145	140	156
Diferencia vs. PBO (IC95%)	0,102 (-3 a 208)		-15 (-127 a 96)	

\*Poder estadístico insuficiente para detectar diferencias entre brazos de tratamiento

En el análisis posterior de los resultados en función de los antecedentes de exacerbaciones en el año anterior, en la subpoblación con niveles de eosinófilos en sangre  $\geq 300/\mu\text{l}$  y dosis altas de CSI también se observó un mayor incremento en el FEV<sub>1</sub> pre-BD en aquéllos que habían padecido 3 o más exacerbaciones en el año anterior, con diferencias de 235 ml (IC95%: 88 a 382) en el estudio SIROCCO y 265 ml (IC95%: 115 a 415 ml) en el estudio CALIMA. Estos resultados fueron inferiores en el subgrupo que había padecido 2 exacerbaciones en los 12 meses previos, con diferencias de 113 ml (IC95%: -20 a 228) y de 29 ml (IC95%: -79 a 137).

#### Sintomatología y calidad de vida

En ambos estudios, benralizumab mostró mejorías en la puntuación total en los síntomas de asma, el cuestionario de control del asma (ACQ-6) y el cuestionario estandarizado de calidad de vida en pacientes de 12 años y mayores (AQLQ(S)+12) en comparación con placebo (Tabla 3). No obstante, la relevancia de los resultados es cuestionable desde el punto de vista clínico (16,17).

**Tabla 3. Resultados en las variables que evaluaron la sintomatología y la calidad de vida, población ITT**

	Estudio SIROCCO		Estudio CALIMA	
	BENRA	PBO	BENRA	PBO
$\geq 300$ eosinófilos/ $\mu\text{l}$ sangre	n = 267	n = 267	n = 239	n = 248
<b>Puntuación total en los síntomas de asma</b>				
Cambio vs. basal	-1,3	-1,04	-1,4	-1,16
Diferencia vs. PBO (IC 95%)	-0,25 (-0,45 a -0,06)		-0,23 (-0,43 a -0,04)	
Valor p	0,012		0,019	
<b>ACQ-6</b>				
Cambio vs. basal	-1,46	-1,17	-1,44	-1,19
Diferencia vs. PBO (IC 95%)	-0,29 (-0,48 a -0,10)		-0,25 (-0,44 a -0,07)	
<b>AQLQ(S)+12</b>				
Cambio vs. basal	1,56	1,26	1,56	1,31
Diferencia vs. PBO (IC 95%)	0,30 (0,10 a 0,50)		0,24 (0,04 a 0,45)	

#### Estudio ZONDA (n=220) (18)

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y doble simulación, de grupos paralelos y controlados con placebo de 28 semanas de duración.

El objetivo principal fue evaluar el efecto de dos regímenes diferentes de benralizumab sobre el porcentaje de reducción de la dosis de CSO en adultos con asma no controlada.

Los objetivos secundarios incluyeron el análisis de otros parámetros relacionados con la dosis de CSO, las exacerbaciones asmáticas, la función pulmonar, los síntomas del asma y otras medidas de control del asma, así como la calidad de vida relacionada con la salud.

Previa a la aleatorización se realizó una optimización de la dosis CSO durante un período máximo de 10 semanas. El periodo de tratamiento se dividió en 3 fases: una fase de inducción durante las 4 primeras semanas, en la que los pacientes se mantuvieron con la dosis de CSO optimizada, una fase de reducción de la dosis a intervalos de 4 semanas hasta la semana 24 y una última fase de mantenimiento (semanas 24-28) con la dosis alcanzada al final de la fase anterior o completa eliminación de los CSO.

Los pacientes incluidos debían tener entre 18 y 75 años y un peso igual o mayor a 40 kg, un recuento de eosinófilos en sangre  $\geq 150/\mu\text{l}$ , antecedentes de diagnóstico de asma documentada mediante reversibilidad del flujo aéreo, un FEV<sub>1</sub> pre-broncodilatador inferior al 80% del valor esperado y al menos una exacerbación documentada en los 12 meses previos. Debían haber sido tratados con dosis medias/altas de CSI y un LABA durante al menos un periodo de 12 meses así como con dosis altas de CSI y un LABA en los últimos 6 meses y haber recibido tratamiento con CSO de forma continuada en los 6 últimos meses (dosis equivalente a prednisolona de 7,5 a 40 mg al día). Los criterios de exclusión fueron similares a los de los estudios SIROCCO y CALIMA.

La variable principal fue el porcentaje de reducción en la dosis de CSO desde el inicio de la fase de inducción hasta la semana 28, manteniendo el control del asma. Las variables secundarias incluyeron los porcentajes de pacientes que presentaron una reducción en la dosis media diaria de CSO del 25% o superior, 50% o superior o del 100% (retirada del tratamiento con CSO) desde el inicio hasta el final del estudio así como el porcentaje de pacientes con una dosis media final de CSO de 5 mg o inferior al día, manteniendo, en todos los casos, el control del asma. También se

analizaron los resultados en la tasa anual de exacerbaciones, el FEV<sub>1</sub> pre broncodilatador, la puntuación en síntomas de asma y en los cuestionarios ACQ-6 y AQLQ(S)+12.

Los pacientes fueron aleatorizados con un esquema 1:1:1 a benralizumab cada 4 semanas, benralizumab cada 8 semanas (cada 4 durante las 3 primeras dosis) o placebo. La aleatorización se estratificó por los valores basales de eosinófilos (de 150 a <300 y ≥300 eosinófilos/μl sangre).

Se reclutaron 369 pacientes, de los cuales 220 fueron aleatorizados: 72 al brazo benralizumab 30 mg cada 4 semanas, 73 a benralizumab cada 8 semanas y 75 a placebo. De ellos, 207 (94,1%) completaron el estudio. El 61,4% eran mujeres, con una media de edad de 51 años. El 31,4% había presentado una exacerbación en los 12 meses previos, el 29,1%, 2 exacerbaciones, el 16,4%, 3 exacerbaciones y el 23,2%, cuatro o más. El FEV<sub>1</sub> pre-BD medio era del 60% del valor esperado y la puntuación media en el ACQ-6, de 2,56 puntos. La mediana del recuento de eosinófilos era de 475/μl. El 89,5% estaba siendo tratado con un CSI/LABA.

La dosis media diaria de CSO en el momento de entrada en el estudio era de 15,284 mg de prednisona o equivalente.

A continuación se muestran los resultados obtenidos con benralizumab al régimen de administración autorizado.

El tratamiento con benralizumab mostró una mayor reducción en la dosis diaria de CSO, con una mediana del porcentaje de reducción del 75% vs. el 25% en el grupo que recibió placebo. Asimismo, el 37% de los casos vs. 12% en el grupo placebo experimentó una reducción en la dosis ≥90%. El porcentaje de pacientes con una completa retirada de los CSO fue también significativamente superior en el brazo de tratamiento (52% vs. 19%) (Tabla 4).

**Tabla 4. Resultados de las variables principales y secundarias (estudio ZONDA, población ITT)**

	BENRA	PBO
	n=73	n=75
<b>Variable principal</b>		
% de reducción en la dosis diaria de CSO mediana vs. basal (IC 95%)	75 (60 a 88)	25 (0 a 33)
Valor p (test de Wilcoxon)	<0,001	
% de reducción en CSO vs. basal a la semana 28		
≥90%	27 (37%)	9 (12%)
≥75%	37 (51%)	15 (20%)
≥50%	48 (66%)	28 (37%)
>0%	58 (79%)	40 (53%)
Sin cambio/sin descenso	15 (21%)	35 (47%)
Odds ratio (95% CI)	4,12 (2,22 a 7,63)	
<b>Variables secundarias</b>		
Reducción en la dosis diaria de CSO a 0 mg/día*	22 (52%)	8 (19%)
Odds ratio (IC 95%)	4,19 (1,58 a 11,12)	
Reducción en la dosis diaria de CSO a ≤5 mg/día	43 (59%)	25 (33%)
Odds ratio (95% CI)	2,74 (1,41 a 5,31)	

\* Para este análisis, sólo se consideraron los pacientes con una dosis inicial optimizada <12,5 mg

Durante el estudio se observó también un descenso en la tasa anualizada de exacerbaciones vs. placebo, con una reducción del

70% (0,54 vs. 1,83; razón de tasas: 0,30; IC95%: 0,17 a 0,53; p<0,001) durante los 6 meses de estudio.

Los resultados en la función pulmonar, puntuación de los síntomas de asma, ACQ-6 y AQLQ(S)+12 fueron similares a los observados en los estudios SIROCCO y CALIMA.

#### Seguridad (12)

El perfil de seguridad ha sido evaluado en 3.882 pacientes con asma incluidos en los estudios fase II y fase III del programa de desarrollo clínico, de los cuales 2.514 recibieron al menos una dosis de benralizumab.

Los datos proceden principalmente de los estudios pivotaes de alrededor de 12 meses de duración, SIROCCO y CALIMA, en los que 841 pacientes recibieron benralizumab a la dosis autorizada cada 4 semanas, 822 cada 8 semanas (cada 4 semanas para las 3 primeras dosis) y 847, placebo. Un total de 1.556 pacientes fueron tratados con benralizumab ≥24 semanas y 1.387 lo fueron ≥48 semanas.

En estos estudios, la incidencia de acontecimientos adversos fue menor en los brazos de tratamiento con benralizumab (73,8% con benralizumab administrado cada 4 semanas y 73,6%, administrado cada 8, respectivamente) en comparación con placebo (78%).

Los acontecimientos adversos comunicados con más frecuencia fueron: cefalea (8,6% de los pacientes tratados con benralizumab en el régimen autorizado vs. 6,3% en el brazo placebo), faringitis (5,0% vs. 3,4%), reacciones de hipersensibilidad (3,2% en ambos brazos), pirexia (2,9% vs. 1,7%) y reacciones en el sitio de inyección (2,2% vs. 1,9%).

En total, 107 pacientes (13%) de los tratados con el régimen de administración autorizado desarrollaron anticuerpos frente a benralizumab, la mayoría de los cuales fueron neutralizantes y persistentes. Éstos se relacionaron con un aumento en el aclaramiento de benralizumab y en los niveles de eosinófilos. Sin embargo, con los datos disponibles, no puede establecerse asociación entre la presencia de anticuerpos y la modificación de los perfiles de eficacia y seguridad.

A pesar de que en los ensayos fase III no se comunicaron casos de infecciones helmínticas, se sabe que los eosinófilos pueden estar implicados en la respuesta inmunológica a algunas infecciones parasitarias, por lo que se desconoce si el tratamiento con benralizumab podría influir en la respuesta del organismo frente a infecciones parasitarias.

En los estudios SIROCCO y CALIMA, 299 pacientes sufrieron acontecimientos adversos graves (incluyendo casos mortales), con una mayor frecuencia en el grupo placebo (13,6%) en comparación con benralizumab administrado cada 8 semanas (11,2%) y cada 4 semanas (10,9%). En el estudio ZONDA, la frecuencia de acontecimientos adversos graves también fue superior en el brazo placebo (18,7%) vs. el 9,6% y 9,7%, respectivamente.

En los estudios SIROCCO y CALIMA, un total de 44 pacientes sufrió acontecimientos adversos que dieron lugar a la retirada del tratamiento: 18 pacientes (2,1%) en cada uno de los brazos benralizumab vs. 8 pacientes (0,9%) en el brazo placebo. Por su parte, en el estudio ZONDA, 5 pacientes sufrieron acontecimientos adversos que dieron lugar a una retirada del estudio: 3 pacientes de los tratados con benralizumab cada 8 semanas (4,1%) y 2 pacientes del brazo placebo (2,7%).

En los estudios SIROCCO y CALIMA se produjeron 12 muertes: 5 en el brazo de tratamiento benralizumab administrado cada 4 semanas, 4 en el que recibió benralizumab cada 8 semanas y 3 en el grupo placebo. Ninguna de ellas se relacionó con el tratamiento. En el estudio ZONDA, se produjeron otras 2 muertes, 1 de ellas debida a neumonía con insuficiencia respiratoria, que sí se relacionó con el tratamiento por parte del investigador.



## DISCUSIÓN

La evaluación de la eficacia de benralizumab procede principalmente de 2 estudios de 48 y 56 semanas de duración (SIROCCO y CALIMA), cuyo objetivo principal fue evaluar su efecto en la reducción de la tasa anual de exacerbaciones, así como del estudio ZONDA, de 28 semanas de duración, en el que se estudió su efecto sobre la reducción de la dosis diaria de CSO.

La población incluida se corresponde con pacientes con asma grave no controlada, a pesar del tratamiento con dosis medias/altas de CSI y un LABA, con o sin otros tratamientos adicionales incluyendo CSO (correspondiente a los escalones cuarto y quinto de la GINA). No obstante, la indicación ha sido restringida a pacientes con mal control del asma a pesar del tratamiento con dosis altas de CSI, considerando que, de acuerdo a las guías actuales (1,6), en los pacientes tratados con dosis medias de CSI se recomienda aumentar la dosis antes de iniciar el tratamiento con un anti-IL5 o con un antagonista de los receptores de IL5.

En los estudios SIROCCO y CALIMA, benralizumab ha demostrado reducciones estadísticamente significativas en la tasa de exacerbaciones del 51% y 28% respectivamente en comparación con placebo en la sub-población con niveles basales de eosinófilos en plasma  $\geq 300/\mu\text{l}$  (análisis principal del estudio) y en tratamiento con dosis altas de CSI, que se corresponden, en términos absolutos, con reducciones de -0,78 y -0,29 exacerbaciones/paciente/año, y que se consideran de relevancia clínica modesta. La evidencia disponible sugiere que un recuento alto de eosinófilos ( $>300/\mu\text{l}$ ) se asocia con ataques más frecuentes de asma con una mayor frecuencia de exacerbaciones graves, un peor control de la enfermedad y muestran una mayor respuesta a los tratamientos anti-eosinófilos (19-21).

A este respecto, cabe destacar la baja incidencia de exacerbaciones en el grupo tratado con placebo, especialmente en el estudio CALIMA (1,01/paciente/año).

En un análisis post-hoc en función del número de exacerbaciones en el año anterior, se observó un mayor efecto en aquéllos que además de tener niveles de eosinófilos  $\geq 300/\mu\text{l}$  en sangre se encontraban en tratamiento con dosis altas de CSI y que habían experimentado 3 o más exacerbaciones previas en el año anterior, con reducciones absolutas de 1,28 exacerbaciones/paciente año (reducción relativa del 57%) en el estudio SIROCCO y de 0,84 (reducción relativa del 51%) en el estudio CALIMA, las cuales se consideran clínicamente relevantes.

A pesar de que las tasas anualizadas de exacerbaciones que requirieron hospitalización/visita a urgencias mostraron una tendencia favorable a benralizumab en los estudios SIROCCO y CALIMA, no es posible extraer conclusiones a este respecto debido a la baja incidencia de este tipo de exacerbaciones.

En cuanto a la función pulmonar, en ambos estudios hubo mejorías con benralizumab en el FEV<sub>1</sub> pre-broncodilatador de más de 100 ml en comparación con placebo en la población con niveles basales de eosinófilos  $\geq 300/\mu\text{l}$ , las cuales fueron estadísticamente significativas y clínicamente relevantes (15). Nuevamente, se apreció un tamaño del efecto mayor en aquéllos que habían padecido además 3 o más exacerbaciones en el año anterior, con diferencias de 235 ml (IC95%: 88 a 382) en el estudio SIROCCO y 265 ml (IC95%: 115 a 415 ml) en el estudio CALIMA.

En ambos estudios, benralizumab, en comparación con placebo, dio lugar a mejorías en la puntuación total en los síntomas de asma, el cuestionario de control del asma (ACQ-6) y el cuestionario estandarizado de calidad de vida en pacientes de 12 años y mayores (AQLQ(S)+12). Estas diferencias fueron inferiores a la diferencia mínima clínicamente relevante establecida en 0,5 puntos (16,17), si bien, de acuerdo a la literatura disponible, ésta es difícil de alcanzar

cuando se trata de tratamientos adicionales en pacientes tratados con CSI o CSI/LABA.

Por su parte, en el estudio ZONDA, el tratamiento con benralizumab mostró una mayor reducción en la dosis diaria de CSO, con una mediana del porcentaje de reducción del 75% vs. el 25% en el grupo que recibió placebo. Asimismo, el 37% de los casos vs. 12% experimentó una reducción en la dosis  $\geq 90\%$ . El porcentaje de pacientes con una dosis de CSO optimizada  $< 12,5$  mg y con una completa retirada de los mismos fue también superior en el brazo de tratamiento (52% vs. 19%).

En este estudio, los resultados en la función pulmonar, puntuación de los síntomas de asma, ACQ-6 y AQLQ(S)+12 y reducción en exacerbaciones fueron consistentes con los observados en los estudios SIROCCO y CALIMA.

Con los datos disponibles, el perfil de seguridad de benralizumab resulta aceptable, con una incidencia de efectos adversos, en general, baja, siendo los más frecuentes: faringitis, cefalea, pirexia, reacciones de hipersensibilidad y reacciones en el lugar de la inyección.

No existen comparaciones directas disponibles entre benralizumab y los dos anticuerpos anti-IL5 ya autorizados en la misma indicación (mepolizumab y reslizumab) (22-25), y las comparaciones indirectas podrían verse limitadas por las posibles diferencias en las características basales de las poblaciones incluidas (22). Benralizumab, al igual que mepolizumab, se administra por vía subcutánea, aunque con un régimen de administración más prolongado (cada 4 semanas para las 3 primeras dosis y cada 8 posteriormente) frente a la administración cada 4 semanas de mepolizumab. A pesar de que esto podría suponer una ventaja en cuanto a la comodidad para los pacientes o en la adherencia al tratamiento, no existen datos concluyentes a este respecto. Reslizumab presenta el inconveniente de necesitar administración intravenosa cada 4 semanas en comparación con la administración subcutánea de benralizumab o mepolizumab (24,25), así como el hecho de que no existen estudios con reslizumab que demuestren un efecto en la reducción de las dosis de CSO.

Asimismo, es importante destacar que cerca del 30% de los pacientes diagnosticados de asma eosinofílica presentan signos y síntomas compatibles con el fenotipo de asma alérgica persistente y cumplen los criterios para ser tratados con omalizumab (22,26), no existiendo datos suficientes para la recomendación de un tratamiento u otro en esta subpoblación (27).

## CONCLUSIÓN

Benralizumab es un anticuerpo monoclonal antieosinófilo, humanizado que ha sido autorizado como tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes adultos con asma grave eosinofílica no controlada a pesar de la administración de corticosteroides inhalados en dosis altas y agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada.

Ha demostrado, en comparación con placebo, un beneficio en la reducción de las exacerbaciones, particularmente en la subpoblación con  $\geq 300$  eosinófilos/ $\mu\text{l}$  en sangre y antecedentes de 3 o más exacerbaciones en el año anterior: del 57% (IC95%: 29-63%) en el estudio SIROCCO y del 51% (IC95%: 33-74%) en el estudio CALIMA (1,28 y 0,84 exacerbaciones por paciente-año evitadas, respectivamente), así como mejorías clínicamente relevantes en la función pulmonar y en la reducción de las dosis de CSO.

Al igual que los anticuerpos anti IL-5 autorizados para esta indicación (mepolizumab y reslizumab), benralizumab constituye una última línea de tratamiento en aquellos pacientes con asma grave no controlada a pesar del tratamiento recomendado por las guías actuales (1,4,6) y cuyo fenotipo eosinofílico haya sido caracterizado adecuadamente.

No existen datos comparativos que permitan concluir que existan diferencias significativas en el perfil de eficacia y seguridad de benralizumab frente a mepolizumab y reslizumab en asma grave eosinofílica no controlada, ni frente a omalizumab en aquellos pacientes que cumplen a la vez con criterios de asma eosinofílica y asma alérgica persistente mediada por Ig E).

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Considerando los factores farmacoeconómicos y teniendo en cuenta el elevado impacto presupuestario de su introducción en terapéutica, parece necesario utilizar los inhibidores de IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) priorizando a los pacientes con asma eosinofílica refractaria grave que presenten eosinofilia ( $\geq 500$  células/ $\mu$ L en sangre), en los que la eficacia y la eficiencia resultan netamente superiores al resto.*

*En pacientes con asma eosinofílica grave y refractaria, con niveles de eosinófilos  $< 500$  células/ $\mu$ L, pero con más de dos exacerbaciones graves en el último año que requieran el uso  $\geq 2$  ciclos de corticosteroides orales o sistémicos o aumento de la dosis de mantenimiento del mismo durante al menos 3 días, o más de 1 exacerbación grave que requiera hospitalización, ingreso en la UCI o ventilación mecánica, podría valorarse individualizadamente el uso de benralizumab u otro IL-5 si se aprecia un control muy deficiente del asma, refractario a las demás opciones disponibles. En todo caso, la selección entre mepolizumab, reslizumab y benralizumab se basará en criterios de eficiencia. Reslizumab carece de evidencia que demuestre beneficio en pacientes con eosinófilos por debajo de 400 células/ $\mu$ L.*

*En pacientes con asma eosinofílico, que sea además mediada por IgE, candidatos a recibir uno de estos fármacos u omalizumab, la selección tendrá en cuenta criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2017. Disponible en [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) [Acceso Febrero 2018].
2. Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Estudio Europeo del Asma. Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. Med Clin. 1996;106:761-7.
3. Aguinaga O, I, Arnedo PA, Bellido J, Guillen GF, Suarez Varela MM. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en niños de 13-14 años de 9 poblaciones españolas. Grupo Español del Estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). Med Clin (Barc). 1999;112:171-5).
4. GEMA 4.2. Guía española para el manejo del asma. Disponible en: <http://www.gemasma.com> [Acceso Febrero 2018].
5. Álvarez FJ, Blanco-Aparicio M, Plaza V et al. Documento de consenso en asma grave en adultos. Monogr Arch Bronconeumol. 2018;(5):00158
6. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014;43:343-73.
7. Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21:466-71.
8. Ficha técnica autorizada de Nucala<sup>®</sup>. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151043001/FT\\_1151043001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151043001/FT_1151043001.html) [Acceso Febrero 2018].
9. Ficha técnica autorizada para Cinquaero<sup>®</sup>. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html> [Acceso Febrero 2018].
10. Ficha técnica autorizada para Xolair<sup>®</sup>. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html> [Acceso Febrero 2018].
11. Ficha técnica autorizada para Fasenna<sup>®</sup>. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPA\\_R\\_-\\_Product\\_Information/human/004433/WC500245331.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPA_R_-_Product_Information/human/004433/WC500245331.pdf) [Acceso Abril 2018].
12. Informe público de evaluación europeo para Fasenna<sup>®</sup>. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004433/WC500245333.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004433/WC500245333.pdf) [Acceso Abril 2018].
13. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2016;388:2115-27.
14. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2016;388:2128-41.
15. Cazzola M, MacNee W, Martínez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. Eur Respir J. 2008;31: 416-68.
16. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. Respir Med. 2006;100:616-21.
17. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. Chest. 1999;115:1265-70.
18. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. N Engl J Med. 2017;376:2448-58.
19. Tran TN, Khattry DB, Ke X, Ward CK, Gossage D. High blood eosinophil count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014;113:19-24.
20. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. Lancet Respir Med. 2015;3:849-58.
21. Buhl R, Humbert M, Bjermer L, Chanez P, Heaney LG, Pavord I et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. Eur Respir J 2017; 49: 1700634.
22. Informe público de evaluación europeo para Nucala<sup>®</sup>. Disponible en: [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003860/human\\_med\\_001933.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003860/human_med_001933.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) [Acceso Febrero 2018].
23. Goldman M, Hirsch I, Zangrilli JG, Newbold P and Xu X. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. Curr Med Res Opin. 2017;33:1605-13.



24. Informe público de evaluación europeo para Cinquaero®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003912/WC500212252.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003912/WC500212252.pdf) [Acceso Febrero 2018].
25. Informe de Posicionamiento Terapéutico de reslizumab (Cinquaero®) como tratamiento adicional en el asma eosinofílica grave no controlada. IPT, 2/2018. V1. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-reslizumab-Cinquaero-asma\\_EPOC.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-reslizumab-Cinquaero-asma_EPOC.pdf). [Acceso Febrero 2018].
26. Ficha técnica autorizada de Xolair (omalizumab). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000606/WC500057298.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf).
27. A Multi-centre, Open Label, Single Arm, 32-week Treatment Study in Subjects With Severe Eosinophilic Asthma Not Optimally Controlled With Current Omalizumab Treatment Who Are Switched From Omalizumab to Mepolizumab 100mg Subcutaneous (Study Number 204471- the OSMO Study). NCT02654145. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02654145>. [Acceso Febrero 2018].

## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

**Comunidad Autónoma de Canarias**

**Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud**

Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión farmacoterapéutica en el ámbito hospitalario pueden consultarse en la página web [www.gencat.cat/catsalut](http://www.gencat.cat/catsalut).

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Federación Española de Asociaciones de Pacientes Alérgicos y con Enfermedades Respiratorias, y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.