



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-MEPOLIZUMAB/V1/27102016

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de mepolizumab (Nucala®) como tratamiento adicional en el asma eosinofílica refractaria grave

**Fecha de publicación: 27 de octubre de 2016**

**Fecha de corrección: 21 de noviembre de 2016  
(ver al final)**

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 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 y/o administrar corticosteroides orales (CSO) (1,4).

Se denomina asma refractaria grave 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 (5):

- 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 respiratorio en el primer segundo -VEF<sub>1</sub>  $<80\%$  tras broncodilatador).

En nuestro medio, la prevalencia de pacientes con asma grave refractaria al tratamiento es aproximadamente del 3,9% del total de la población asmática (6).

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. Suele ser de inicio tardío y puede asociarse con pólipos nasales, rinosinusitis e infecciones del tracto respiratorio (4,5).

## MEPOLIZUMAB (NUCALA®) (7)

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que ha sido autorizado como tratamiento adicional en el asma eosinofílica refractaria grave en pacientes adultos.

Se presenta como polvo para solución inyectable, que se administra por vía subcutánea. La dosis recomendada es de 100 mg, que debe administrarse una vez cada 4 semanas por un profesional sanitario.

Es un tratamiento de mantenimiento que no debe ser utilizado para tratar exacerbaciones agudas de asma.

Ha de ser prescrito por facultativos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento del asma eosinofílica refractaria grave. La necesidad de continuar el tratamiento debe reconsiderarse al menos una vez al año.

### Farmacología (7)

Mepolizumab se une con elevada especificidad y afinidad a la interleucina 5 (IL-5). La IL-5 es la principal citoquina moduladora de los eosinófilos en sangre y tejidos.

De esta manera, mepolizumab impide la unión de la IL-5 a la superficie de los eosinófilos, lo que da lugar a una reducción en su producción y supervivencia.

### Eficacia (8)

El programa de desarrollo clínico en fase III incluyó tres estudios pivotaes aleatorizados, doble-ciego y controlados con placebo. Dos de ellos evaluaron el efecto de mepolizumab sobre la frecuencia de las exacerbaciones: estudios DREAM (MEA112997) (9) y MENSA (MEA115588) (10). El tercero, estudio SIRIUS (MEA115575) (11) analizó el efecto de mepolizumab en la reducción en el uso de CSO.

Además se presentaron 2 extensiones de los estudios pivotaes: MEA115666 (actualmente en marcha, extensión del estudio DREAM) y MEA115661 (extensión de los estudios MENSA y SIRIUS), cuyo objetivo principal fue evaluar la seguridad a largo plazo de mepolizumab.

#### Estudios DREAM (9) y MENSA (10)

En el estudio DREAM (n=616), se analizaron los efectos de tres dosis de mepolizumab (75, 250 y 750 mg) administradas por vía i.v. cada 4 semanas, sobre la frecuencia de exacerbaciones asmáticas a las 52 semanas de tratamiento.

Por su parte, el estudio MENSA (n=576) evaluó el efecto de la dosis de 100 mg de mepolizumab administrada por vía s.c. cada 4 semanas y de la dosis de 75 mg por vía i.v. cada 4 semanas sobre la frecuencia de las exacerbaciones a las 32 semanas.

En ambos estudios se incluyeron pacientes con asma refractaria grave, de 12 años o más y un peso mínimo de 45 kg tratados con dosis de CSI de al menos 880 mcg/día (propionato de fluticasona o equivalente) (440 mcg/día en el estudio MENSA para los sujetos de entre 12-17 años) con/sin CSO de mantenimiento y medicación de control adicional. Debían tener un VEF<sub>1</sub> prebroncodilatador  $<80\%$  del valor predicho ( $<90\%$  en el estudio MENSA para los sujetos con edades comprendidas entre los 12 y 17 años), además de una historia de más de 2 exacerbaciones que hubieran requerido corticoides sistémicos en los 12 meses anteriores a la primera visita.

Con respecto a los criterios de inflamación eosinofílica, en el estudio DREAM debían cumplir al menos una de las siguientes condiciones en el momento de su inclusión en el estudio o bien en los 12 meses previos: nivel de eosinófilos en sangre  $> 300$  cél/ $\mu$ L, eosinófilos en el esputo  $>3\%$ , concentración de óxido nítrico exhalado  $> 50$  ppb, o un rápido deterioro en el control del asma tras

una reducción < 25% de la dosis regular de mantenimiento de CSO o CSI. La definición del fenotipo eosinofílico en el estudio MENSA fue descrita como un nivel de eosinófilos en sangre > 300 cél/μL en los 12 meses previos o bien un valor > 150 cél/μL en sangre en el momento de la entrada en el estudio.

Los criterios de exclusión fueron, entre otros, fumadores o exfumadores de 10 o más paquetes/año, otras enfermedades pulmonares, enfermedades malignas, enfermedad hepática inestable, síndrome de Churg-Strauss, tratamiento con inmunosupresores, omalizumab u otros tratamientos antiinflamatorios biológicos o uso sistémico regular de corticosteroides para otra enfermedad distinta del asma, corticosteroides por vía intramuscular en el mes anterior o preparados depot de acción prolongada en los 3 meses anteriores.

Como variable principal en ambos estudios se evaluó el efecto de mepolizumab sobre la frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes, definidas como el empeoramiento del asma que requiriese el uso de corticosteroides sistémicos durante al menos 3 días y/u hospitalización y/o visita a urgencias. En el caso de pacientes tratados con CSO de mantenimiento, la exacerbación se definió como el uso de corticosteroides sistémicos al doble de la dosis de mantenimiento durante al menos 3 días.

Como variables secundarias se incluyeron: a) tiempo hasta la primera exacerbación clínicamente relevante que requiriese CSO o sistémicos, hospitalización o visita a urgencias, b) frecuencia de exacerbaciones y tiempo hasta la primera exacerbación que requiriese hospitalización (incluyendo intubación e ingreso en unidad de cuidados intensivos) o visita a urgencias, c) cambio en la función pulmonar, evaluada como el cambio medio con respecto a los valores basales en los valores VEF1 pre y post-broncodilatador durante las 52 semanas de tratamiento y d) cambio medio en el ACQ y en el AQLQ (cuestionario de calidad de vida en el asma) en el estudio DREAM o el cuestionario respiratorio de St. George (SGRQ) en el estudio MENSA.

### Resultados

En total se reclutaron 1.192 pacientes, mayoritariamente mujeres (60%) y con una media de edad de 49 años (rango: 12-82 años). El 54% había sufrido asma durante más de 15 años y el 55% había tenido ≥3 exacerbaciones en los 12 meses previos al screening (media: 3,6). Aproximadamente un tercio de los pacientes estaban tomando CSO de manera continuada, con una mediana de dosis equivalente a prednisona de 10 mg/día.

El VEF1 medio fue del 61% del valor predicho. La severidad del asma fue comparable en los dos estudios. El uso de CSO fue más frecuente en el estudio DREAM (31%) en comparación a MENSA (24%).

La mayoría de los pacientes completaron el estudio: 84% en el primer estudio y el 94% en el segundo.

#### Variable principal y sus componentes

En ambos estudios mepolizumab mostró una reducción estadísticamente significativa en la frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes frente a placebo, del 48% (estudio DREAM) y 53% (estudio MENSA) (Tablas 1 y 2).

Un análisis pre-especificado del estudio MENSA según el número de eosinófilos en sangre, mostró una respuesta aumentada a mepolizumab en pacientes con un recuento basal más elevado (≥500/mL) (10). Asimismo, la interacción se observó en un análisis post-hoc combinado de ambos estudios (8). En dicho análisis, el 33% de pacientes presentaba un recuento basal de eosinófilos ≥500/μL, el 47% tenían un recuento entre 300- 500/μL, y el 22% tenían un recuento basal de eosinófilos <300/μL (8). Se observó una mayor reducción (73%) en la tasa de exacerbaciones clínicamente relevantes en los subgrupos de pacientes con niveles basales de

eosinófilos en sangre más elevados (≥500/μL), que además presentaban la tasa de exacerbaciones más elevada (2,49/año en el brazo placebo vs. 0,67/año en el grupo tratado). En los subgrupos de pacientes con niveles basales de eosinófilos en sangre entre 300-500/μL y en aquellos con niveles basales <300/μL, la reducción fue de alrededor de un 40% y un 30%, respectivamente.

**Tabla 1. Frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes a la semana 52 (estudio DREAM, ITT modificada)**

	Mepolizumab 75 mg (iv) n=153	Placebo n= 155
<b>Exacerbaciones clínicamente relevantes (Variable principal)</b>		
Tasa anualizada de exacerbaciones	1,24	2,40
% reducción vs. placebo	48%	
Razón de tasas (mepolizumab/placebo)(IC95%)	0,52 (0,39-0,69)	
Valor p	<0,001*	
<b>Exacerbaciones que requirieron hospitalización/visita a urgencias</b>		
Razón de tasas (IC95%)	0,40 (0,19-0,81)	
Valor p	0,011*	
<b>Exacerbaciones que requirieron hospitalización</b>		
Razón de tasas (IC 95%)	0,61 (0,28-1,33)	
Valor p	0,214	

\*Diferencias estadísticamente significativas

**Tabla 2. Frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes a la semana 32 (Estudio MENSA, ITT modificada)**

	Mepolizumab 100 mg (s.c.) n= 194	Placebo n= 191
<b>Exacerbaciones clínicamente relevantes (Variable principal)</b>		
Tasa anualizada de exacerbaciones	0,83	1,74
% de reducción relativa vs. placebo	53%	
Razón de tasas (IC 95%)	0,47 (0,35, 0,64)	
Valor p	<0,001*	
<b>Exacerbaciones que requirieron hospitalización/visita a urgencias</b>		
Tasa anualizada de exacerbaciones	0,08	0,20
Razón de tasas (IC95%)	0,39 (0,18-0,83)	
Valor p	0,015*	
<b>Exacerbaciones que requirieron hospitalización</b>		
Tasa anualizada de exacerbaciones	0,03	0,10
Razón de tasas (IC 95%)	0,31 (0,11-0,91)	
Valor p	0,034*	

\*Diferencias estadísticamente significativas

#### Variables secundarias

En el estudio DREAM, el tratamiento con la dosis de 75 mg administrada por vía i.v., no mostró diferencias estadísticamente significativas vs. placebo en cuanto a la función pulmonar, ni en el control del asma ni en el control de síntomas ni en la calidad de vida evaluados mediante los cuestionarios ACQ y AQLQ.

Por el contrario, en el estudio MENSA, el tratamiento con mepolizumab 100 mg administrado por vía s.c. mostró una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente relevante respecto a placebo en el VEF1 post-broncodilatador de 138 ml (IC 95%: 43-232, p=0,004) (12). También se observaron diferencias significativas en la calidad de vida, con un cambio en la puntuación en el SGRQ de 7 puntos (IC 95%: -10,2; -3,8, p<0,001), así como en el control del asma, con un cambio en la puntuación del ACQ de -0,44 puntos

(IC 95%: -0,63; -0,25;  $p < 0,001$ ), en este último caso sin relevancia clínica (13,14).

### Estudio SIRIUS (11)

En el estudio SIRIUS ( $n=135$ ) se analizó el efecto de la dosis de 100 mg de mepolizumab por vía s.c. administrado cada 4 semanas sobre la reducción del uso de CSO a las 20 semanas de tratamiento, manteniendo sin cambios el resto del tratamiento.

Los criterios de inclusión fueron los mismos que para el estudio MENSA, salvo que el requisito de exacerbaciones frecuentes fue sustituido por la necesidad de tratamiento de mantenimiento con corticosteroides (de 5 mg a 35 mg/día de prednisona o equivalente).

Con el fin de establecer la menor dosis de CSO necesaria para el control de los síntomas, este estudio incluyó una fase de optimización de la dosis de 3-10 semanas previa a la aleatorización.

Esta dosis debía mantenerse durante 4 semanas más (fase de inducción), antes de iniciar una fase de reducción según un algoritmo predefinido. Esta etapa se prolongó hasta 16 semanas y fue seguida de la última fase de 4 semanas de duración (fase de mantenimiento), en la que no se realizó ningún ajuste en la dosis y se procedió a la evaluación de las variables.

La variable principal fue el porcentaje de reducción en la dosis de CSO durante las semanas 20-24, respecto a los valores de la fase de optimización.

Como variables secundarias se estudiaron: a) proporción de pacientes con una reducción  $\geq 50\%$  en la dosis diaria de CSO con respecto a los valores iniciales, b) proporción de pacientes que alcanzaron una reducción en la dosis diaria a  $\leq 5$  mg, c) proporción de pacientes a los que se retiran los CSO y d) mediana del porcentaje de reducción con respecto a valores basales en la dosis diaria de CSO.

Otras variables incluyeron las tasas anualizadas de exacerbaciones, el cambio medio en el VEF1 con respecto a los valores iniciales y la evaluación de la calidad de vida, mediante distintos cuestionarios.

### Resultados

La mayoría de la población incluida eran mujeres (55%), con una media de edad de 50 años y con una duración media de la enfermedad de 19 años.

El 90% de los pacientes incluidos tenía  $\geq 150$  eosinófilos/ $\mu\text{L}$  entre la primera y tercera visita y el 68% tenía una historia de recuentos de eosinófilos  $\geq 300$  eosinófilos/ $\mu\text{L}$  en los 12 meses previos.

Aproximadamente un tercio de los sujetos en cada brazo de tratamiento (33%) había sido previamente tratado con omalizumab.

La mayoría de ellos (el 85% en el brazo placebo y el 83% mepolizumab) había presentado al menos una exacerbación en los 12 meses previos. La media de exacerbaciones previas fue ligeramente superior en los pacientes que fueron tratados con mepolizumab (3,3/año) en comparación con los que recibieron placebo (2,9/año). Del mismo modo, un porcentaje mayor de pacientes de los incluidos en el brazo mepolizumab había requerido hospitalización o visita a urgencias con respecto a placebo (33% vs. 17%) o requirió hospitalización por las exacerbaciones (20% vs. 14%).

Por el contrario, la mediana de la dosis diaria optimizada de CSO fue mayor en el brazo de tratamiento con placebo (12,5 mg) con respecto a mepolizumab (10 mg).

### Variable principal

En la variable principal pre-especificada, una proporción mayor de pacientes tratados con mepolizumab experimentó una reducción del 90-100% en el uso de CSO (23%) con respecto a placebo (11%) mientras que el 36% de los pacientes que recibieron mepolizumab no experimentó una reducción en la dosis de CSO vs. un 56% del grupo placebo (Tabla 3).

**Tabla 3. Porcentaje de reducción del uso de CSO vs inicial (Estudio SIRIUS, ITT)**

	Mepolizumab 100 mg (s.c.) n= 69	Placebo n= 66
<b>% reducción en CSO vs. basal (semanas 20-24)</b>		
90% - 100%	16 (23%)	7 (11%)
75% - < 90%	12 (17%)	5 (8%)
50% - < 75%	9 (13%)	10 (15%)
> 0% - < 50%	7 (10%)	7 (11%)
Sin descenso en CSO/falta de control del asma/retirada de tratamiento	25 (36%)	37 (56%)
Odds ratio (IC 95%)	2,39 (1,25-4,56)	
valor p	0,008*	

\* Diferencias estadísticamente significativas

### Variables secundarias

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes con una reducción en la dosis diaria de CSO a 0 mg/día, aunque sí en el resto de las variables (Tabla 4).

**Tabla 4. Variables secundarias estudio SIRIUS (ITT)**

	Mepolizumab 100 mg (s.c.) N= 69	Placebo N= 66
Reducción en la dosis diaria de CSO a 0 mg/día	10 (14%)	5 (8%)
Odds ratio (IC 95%)	1,67 (0,49-5,75)	
Valor p	0,414	
Reducción en la dosis diaria de CSO a $\leq 5$ mg/día	37 (54%)	21 (32%)
Odds ratio (IC 95%)	2,45 (1,12-5,37)	
Valor p	0,025*	
Mediana del % individual de reducción en dosis diaria de CSO	50,0 (20,0-75,0)	0,0 (-20,0-33,3)
Diferencia (IC 95%)	-30,0 (-66,7-0,0)	
Valor p	0,007*	

\* Diferencias estadísticamente significativas

### Otras variables

La tasa de exacerbaciones por paciente-año fue de 1,44 en el grupo tratado con mepolizumab y de 2,12 en el grupo placebo (RR: 0,68; IC 95%: 0,47-0,99,  $p=0,04$ ).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos con respecto a la función pulmonar, mientras que sí hubo diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en el SGRQ y el ACQ.

### Seguridad (8)

Un total de 1.229 pacientes con asma eosinofílica grave recibieron al menos una dosis de mepolizumab, de los cuales 1.018 fueron tratados con la dosis de 100 mg administrada por vía subcutánea. De ellos, 138 pacientes (14%) fueron tratados hasta 12 meses, mientras que 880 (86%), lo fueron durante 12-24 meses.

La proporción de pacientes que presentó algún efecto adverso fue similar en ambos grupos de tratamiento (82% grupo placebo vs. 79% grupo mepolizumab 100 mg s.c.)

La mayoría de los acontecimientos adversos fueron considerados de intensidad leve a moderada y se resolvieron en pocos días. Los efectos adversos comunicados con más frecuencia fueron cefalea y nasofaringitis. También se han descrito con frecuencia: infecciones de vías respiratorias y urinarias, reacciones de hipersensibilidad, eczema, dolor abdominal superior, dolor de espalda, y alteraciones relacionadas con la administración (reacciones locales en el sitio de inyección, pirexia).

La incidencia de efectos adversos graves fue inferior en el grupo tratado con mepolizumab 100 mg s.c. (6%) y 75 mg i.v. (10%) con respecto a placebo (15%).

El número de pacientes que abandonaron los ensayos por la aparición de efectos adversos fue bajo y también inferior en el caso de mepolizumab 100 mg s.c. (1%) y 75 mg i.v. (1%) que en el grupo placebo (3%).

Ocurrieron un total de 8 muertes (5 en los estudios controlados y 3 en las fases de extensión). Dos de ellas correspondieron a sujetos que habían recibido placebo. Cinco de ellas se consideraron como no relacionadas con mepolizumab y en uno de los casos no pudo excluirse su relación completamente.

El potencial inmunogénico de mepolizumab parece bajo. En los estudios controlados con placebo, el 6% de los pacientes tratados con 100 mg s.c. y el 2% de los tratados con 75 mg i.v., presentaron anticuerpos anti-mepolizumab tras la administración de al menos una dosis. La mayoría de los anticuerpos tenían bajos títulos y fueron transitorios, desarrollándose principalmente en los 4 primeros meses de tratamiento.

Se detectó un paciente con anticuerpos neutralizantes. Si bien esto no pareció impactar en la farmacocinética y farmacodinamia de mepolizumab, no puede descartarse, en casos aislados, un efecto en las concentraciones de medicamento y los eosinófilos.

Durante la fase de evaluación, la compañía aportó los datos procedentes del estudio de extensión MEA115661, que incluyó un total de 651 pacientes que recibieron al menos una dosis de mepolizumab (126 procedentes del estudio SIRIUS y 525 del MENSA) y proporcionó datos hasta las 84 semanas de tratamiento. La incidencia y tipo de efectos adversos fueron consistentes con los comunicados en los estudios pivotales.

## DISCUSIÓN

Mepolizumab ha mostrado una reducción relativa del riesgo de exacerbaciones graves de aproximadamente el 50% en pacientes no adecuadamente controlados a pesar de recibir dosis elevadas de CSI y/o CSO en los estudios pivotales DREAM y MENSA. En términos absolutos, las diferencias en las tasas anualizadas de exacerbaciones con respecto a placebo fueron de 1,16 exacerbaciones/paciente/año en el primer estudio y de 0,91 exacerbaciones/paciente/año en el segundo.

La evidencia existente sugiere que un recuento alto de eosinófilos (>300-400 células/ $\mu$ L) se asocia con ataques más frecuentes de asma (13,14). Una tendencia similar se observó en los estudios con mepolizumab, en los que se notificó de manera consistente una tasa anual de exacerbaciones  $\geq 2$  en los pacientes con un recuento basal de eosinófilos >300/ $\mu$ L en sangre (7). En un análisis preespecificado del estudio MENSA y posteriormente, en un análisis post-hoc combinado de los estudios DREAM y MENSA se observó una mayor reducción (73%) en la frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes en los subgrupos de pacientes con niveles plasmáticos basales de eosinófilos más elevados ( $\geq 500/\mu$ L) con respecto a los pacientes con cifras basales de eosinófilos entre 300- 500/ $\mu$ L y <300/ $\mu$ L con

reducciones del 40% y 30% respectivamente, lo cual es consistente con el mecanismo de acción de mepolizumab y gravedad de la enfermedad (8).

Por otro lado, en el estudio SIRIUS, un 64% de los pacientes tratados con mepolizumab experimentó algún grado de reducción en su dosis diaria de CSO, en comparación con el 44% en el grupo placebo. Estos resultados, si bien proceden de una evaluación realizada en 4 semanas, fueron respaldados por los obtenidos en el estudio de extensión MEA115661.

Estos resultados se consideran clínicamente relevantes, teniendo en consideración que en la actualidad no existe ningún tratamiento específico para pacientes con asma grave de fenotipo eosinofílico que continúan no controlados a pesar del tratamiento con dosis elevadas de CSI+LABA y/o CSO.

En cuanto a las mejorías en la función pulmonar se obtuvieron resultados inconsistentes. En los estudios DREAM y SIRIUS no hubo diferencias estadísticamente significativas vs. placebo con respecto a la función pulmonar, mientras que en el estudio MENSA se observaron diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes (12).

En cuanto a la calidad de vida, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en dos (MENSA y SIRIUS) de los tres ensayos clínicos (8), las cuales pueden considerarse clínicamente relevantes, de acuerdo a datos de la literatura (15-17).

No se han identificado problemas de seguridad importantes en el tratamiento con mepolizumab, si bien existen datos limitados respecto a la seguridad a largo plazo correspondiente a la dosis y vía de administración autorizada (mepolizumab 100 mg por vía subcutánea).

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 (8,18). Actualmente no existen datos suficientes para la recomendación de un tratamiento u otro en esta subpoblación (19).

## CONCLUSIÓN

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que ha sido autorizado como tratamiento adicional en el asma eosinofílica refractaria grave en pacientes adultos.

Ha demostrado ser eficaz en la reducción de exacerbaciones y en la reducción de la dosis diaria de CSO en pacientes con asma eosinofílica grave que no se encuentran adecuadamente controlados a pesar del tratamiento con dosis elevadas de CSI+LABA y/o CSO.

Estos resultados fueron consistentes en todos los subgrupos, apreciándose la mayor reducción en la frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes en aquellos pacientes con niveles plasmáticos basales de eosinófilos más elevados.

En la actualidad no existe ningún tratamiento específico para esta enfermedad, por lo que mepolizumab podría considerarse una última línea de tratamiento en aquellos pacientes con asma grave no controlada a pesar del tratamiento recomendado por la guías actuales (1,4,5) y cuyo fenotipo eosinofílico haya sido caracterizado adecuadamente.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Tras un estudio farmacoeconómico y teniendo en cuenta el elevado impacto presupuestario de su introducción en terapéutica, parece necesario utilizar este fármaco priorizando a los pacientes con asma eosinofílica refractaria grave que presenten recuentos de eosinófilos elevados ( $\geq 500/\mu$ L), 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/μL, pero con más de dos exacerbaciones graves en el último año que requieran el uso ≥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 su uso si se aprecia un control muy deficiente del asma, refractario a las demás opciones disponibles.*

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

## REFERENCIAS

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Disponible en <http://ginasthma.org/> [Acceso 12/11/2015].
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;106:761-767.
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(5):171-175).
4. GEMA 4.0. Guía española para el manejo del asma. Disponible en: <http://www.gemasma.com> [Acceso 10/02/2015].
5. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014; 43:343- 73.
6. 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(6): 466-471
7. Ficha técnica autorizada de Nucala (mepolizumab). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003860/WC500198037.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003860/WC500198037.pdf) [Acceso 10/02/2015]
8. EPAR Nucala. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003860/WC500198038.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003860/WC500198038.pdf) [Acceso 10/02/2015]
9. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo controlled trial. Lancet 2012;380:651-59.
10. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2014; 371(13):1198-207.
11. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med 2014;371(13): 1189-97.
12. 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(2): 416-68.
13. Tran TN, Khatry 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(1): 19-24.
14. 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(11): 849-58.
15. Jones PW. Minimum clinically important difference (MCID) of at least - 4 units change in St. George's Respiratory Questionnaire SGRQ - COPD. Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2005; 2(1)75-79.
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- 621 .
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. 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) [Acceso 23/03/2015].
19. 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 23/03/2015].



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Atención Primaria de Euskadi**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

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 y la Federación Nacional de Asociaciones de Enfermos Respiratorios han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

### **Fe de erratas**

Con fecha 21 de noviembre de 2016, se han corregido las siguientes erratas:

- En el apartado del Grupo de Expertos,

Donde decía:

Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos en el Ámbito Hospitalario de Euskadi:

Debe decir:

Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Atención Primaria de Euskadi