

MEPOLIZUMAB en asma eosinofílica refractaria grave

GLOSARIO:

AGNC: asma grave no controlada

ACT: asma control test

ACQ: asthma control questionnaire

ARLT: antagonistas de los receptores de leucotrienos

EMA: European Medicines Agency

FDA: Food and drug administration

GCI: glucocorticoesteroides inhalado

GCO: glucocorticoides orales

IPDE: inhibidor de la fosfodiesterasa 4

ERS/ATS: European Respiratory Society / American Thoracic Society

FEV₁: volumen máximo de aire expirado en el primer segundo

FVC: capacidad vital forzada

GCO: corticoides orales

LABA: agonista β_2 adrenérgicos de acción prolongada

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Mepolizumab (Nucala®)

Indicación clínica solicitada: tratamiento del asma eosinofílica refractaria grave.

Autores / Revisores: Ana Isabel Plano Sánchez, Tania Rubio Alfonso.

Tipo de informe: original.

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: Ninguno.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: se realiza este informe a solicitud de la Comisión de Uso Racional del Medicamento.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD**3.1 Área descriptiva del medicamento (1)****Nombre genérico:** Mepolizumab**Nombre comercial:** Nucala®.**Laboratorio:** GlaxoSmithKline**Grupo terapéutico:** Otros fármacos para la enfermedad obstructiva pulmonar de uso sistémico.

Código ATC: R03DX09

Vía de administración: sc.**Tipo de dispensación:** Uso hospitalario**Información de registro:** solicitud por la Comisión de Uso Racional del Medicamento.

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL
Nucala® 100 mg polvo para solución inyectable	1	709251	1.086 €

3.2 Área descriptiva del problema de salud**3.2.a Descripción estructurada del problema de salud (2) (3) (4) (5)**

Descripción del problema de salud	
Definición	<p>El asma se podría definir como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible.</p> <p>Se define asma refractaria grave a la enfermedad asmática que persiste mal controlada a pesar de recibir tratamiento con GCI a dosis elevadas junto con un agonista beta 2 de larga duración (LABA) en el último año, pudiendo asociarse tiotropio y/o un antagonista de los receptores de leucotrienos y /o administrar corticoides orales (GCO).</p>

Principales manifestaciones clínicas	Entre los síntomas más característicos del asma se encuentran las sibilancias, la disnea o dificultad respiratoria y opresión torácica. Estos síntomas son variables, de predominio nocturno o de madrugada provocados por diferentes desencadenantes (alérgenos, humo del tabaco, infecciones..)
Prevalencia	La prevalencia en España de pacientes con asma grave refractaria al tratamiento es aproximadamente de 3.9% del total de la población con asma. El asma eosinofílica representa aproximadamente el 25 % de los pacientes con asma grave.
Patogenia	La patogénesis del asma eosinofílica se ha atribuido a respuestas del sistema inmune innato y adaptativo, mediadas por la IL5, producido por los linfocitos Th2 tras la sensibilización alérgica. El asma eosinofílica se caracteriza por la presencia de eosinófilos en las biopsias bronquiales y esputo a pesar de dosis altas de corticoesteroides. Suele ser de inicio tardío y puede asociarse con pólipos nasales, rinosinusitis e infecciones del tracto respiratorio.
Evolución/pronóstico	Las exacerbaciones son episodios de empeoramiento de la situación basal del paciente. Según la rapidez de instauración de las crisis, existen dos tipos: las de instauración lenta (aparece en días o semanas, el mecanismo es la inflamación y responden lentamente al tratamiento) y las de instauración rápida (en menos de 3 horas, el mecanismo es la broncoconstricción, tienen mayor gravedad inicial – intubación, muerte-, pero la respuesta al tratamiento es rápida y favorable).

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias (6) (7)

El asma grave se caracteriza por precisar altas dosis de múltiples fármacos para su tratamiento (escalones 5-6 guía GEMA y 5 guía GINA).

Se define al asma grave no controlada (AGNC) como la enfermedad asmática que persiste mal controlada pese a recibir tratamiento con una combinación de GCI/LABA, a dosis elevadas en el último año, o bien glucocorticoides orales durante al menos seis meses del mismo periodo (basado en parte

en la Task Force ERS/ATS 2013). La falta de control será objetivada mediante cualquiera de las siguientes características:

- ACT < 20 o ACQ > 1,5.
- ≥ 2 exacerbaciones graves o haber recibido ≥ 2 ciclos de glucocorticoides orales (de ≥ 3 días cada uno) en el año previo.
- ≥ 1 hospitalización por exacerbación grave en el año previo.
- Limitación crónica del flujo aéreo (relación FEV1/FVC < 70 % o FEV1 < 80 %, tras broncodilatador), pero que revierte tras ciclo de glucocorticoide oral (30 mg/día durante 2 semanas).

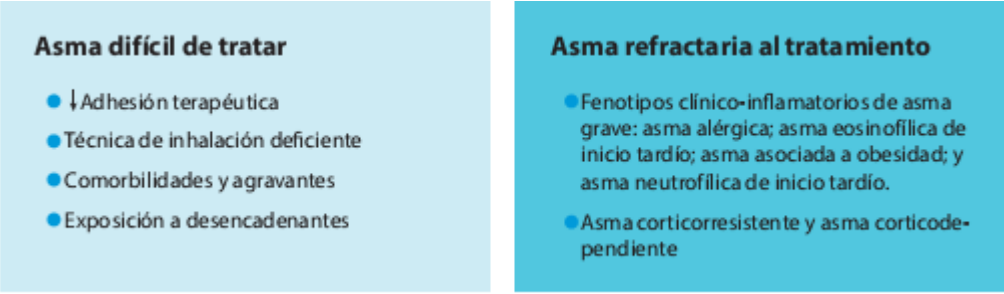
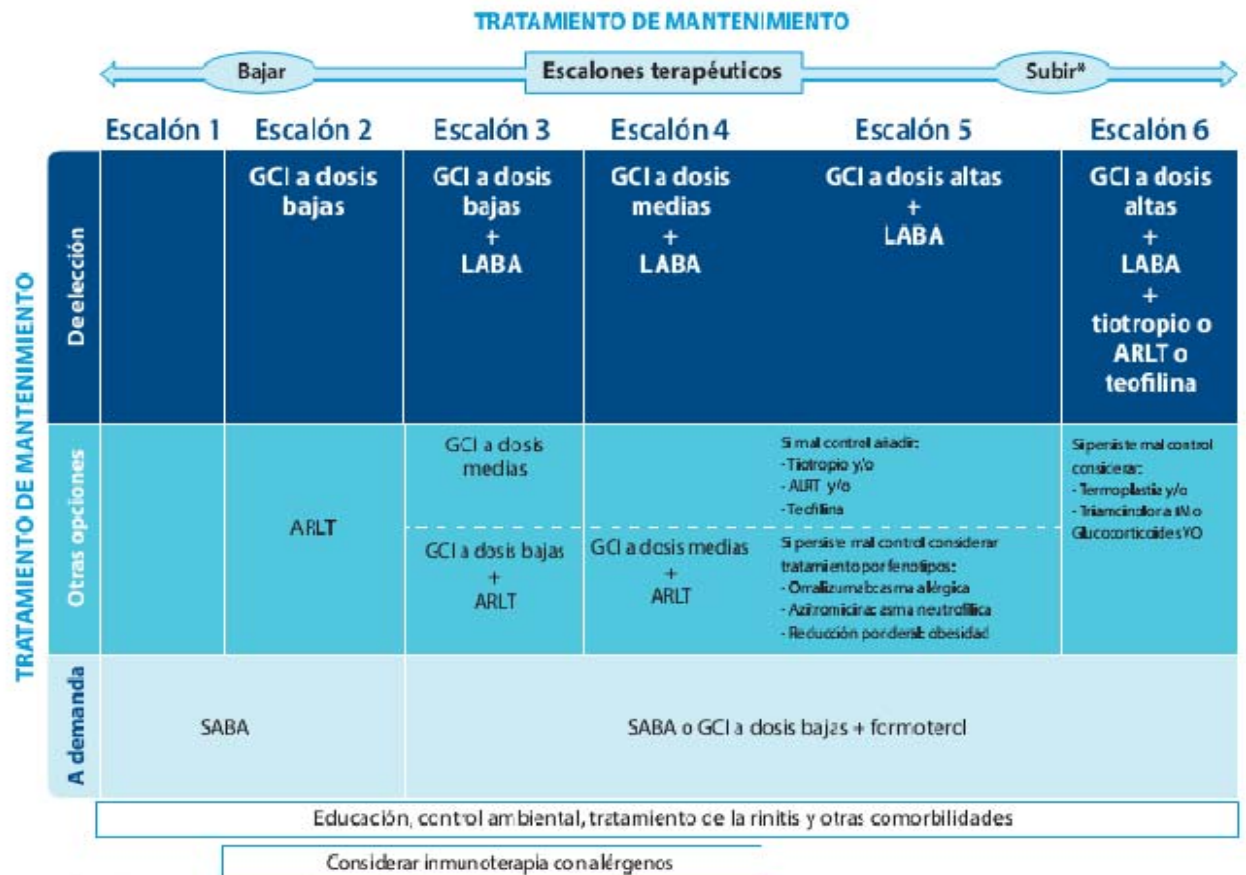


Figura 1. Clasificación del asma grave no controlada.



*tra: con firmarla correcta adhesión terapéutica y empleo del inhalador/es

Figura 3.2. Escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del asma del adulto.

ARLT: Antagonista de los receptores de los leucotrienos; GCI: Glucocorticoide inhalado; LABA: Agonista β_2 -adrenérgico de acción larga; SABA: Agonista β_2 -adrenérgico de acción corta.

Figura 1. Guías GEMA 4.0

Corticoide inhalado	Dosis umbral en μg considerada como alta	
	Edad de 6-12 años	Edad mayor de 12 años
Beclometasona dipropionato	≥ 800 (DPI or CFC MDI) ≥ 320 (HFA MDI)	≥ 2.000 (DPI or CFC MDI) ≥ 1.000 (HFA MDI)
Budesonida	≥ 800 (MDI or DPI)	≥ 1.600 (MDI or DPI)
Ciclesonida	≥ 160 (HFA MDI)	≥ 320 (HFA MDI)
Fluticasona dipropionato	≥ 500 (HFA MDI or DPI)	≥ 1.000 (HFA MDI or DPI)
Mometasona furoato	≥ 500 (DPI)	≥ 1.000 (DPI)
Triamcinolona acetónida	≥ 1.200	≥ 2.000

ACQ: Asthma Control Questionnaire; ACT: Asthma Control Test; CFC: clorofluorocarbonos; DPI: inhalador de polvo seco; FEV1: volumen de flujo espirado en 1 segundo; FVC: capacidad vital forzada; GINA: Global Initiative for Asthma; HFA: hidrofluoroalcanos; MDI: inhalador de dosis medida NAEPP: National Asthma Education and Prevention Program; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Modificado de ATS/ERS¹.

Figura 2. Umbral dosis de corticoides.

En la actualidad, se considera que establecer el fenotipo de asma en los pacientes con un asma grave no controlada, a diferencia de las formas menos graves de la enfermedad, constituye parte de la acción diagnóstica o evaluativa a realizar en dichos enfermos, pues puede conllevar un tratamiento diferencial.

Tabla 8.1. Características clínicas, biológicas y terapéuticas de los fenotipos del asma grave del adulto

	Clinica función pulmonar	Biomarcadores patogenia	Tratamiento
Asma alérgica	Síntomas alérgicos	IgE específica Citoquinas Th2 Periostina Esinófilos y neutrófilos esputo	Glucocorticoides Omalizumab Anti IL-13
Asma eosinofílica	Sinusitis Menos alergia EREA	Corticorresistente IL-5 Cisteinil-leucotrienos Esinófilos en sangre y esputo	ARLT Mepolizumab Otros anti IL-5 y anti IL-4
Asma y obesidad	Más en mujeres Muchos síntomas Menos HRB	Estrés oxidativo	Pérdida de peso ¿Antioxidantes?
Asma neutrofílica	Menor FEV ₁ Mayor atrapamiento	Neutrófilos esputo Activación Th17 IL-8	Azitromicina ¿Anti IL-17?

Características clínicas, biológicas y terapéuticas de los fenotipos del asma grave del adulto. Guías GEMA 4.1

Los pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por el ácido acetil salicílico (EREA) que cursan con una mayor producción de leucotrienos, podrían ser candidatos a recibir tratamiento con antagonistas de los receptores de leucotrienos (montelukast), si no lo estaban tomando ya. Sin embargo, la evidencia disponible para dicha recomendación es limitada. Por otra parte, diversos estudios han evaluado la eficacia de anticuerpos monoclonales con capacidad anti IL-5, como mepolizumab, reslizumab y anti IL-4/IL-13 dupilumab (no comercializado) y mostraron resultados favorables con una reducción significativa de las exacerbaciones.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares (8) (9)

Recientemente se ha autorizado y comercializado reslizumab, un anticuerpo monoclonal anti IL-5 indicado en pacientes con asma grave eosinofílica insuficientemente controlada en tratamiento con corticoides inhalados en altas dosis que ha mostrado eficacia en la reducción de exacerbaciones. Hay que tener en cuenta, que un 30 % de los pacientes diagnosticados de asma eosinofílica presentan signos y síntomas compatibles con el fenotipo de asma alérgica persistente y cumplirían los criterios para ser tratados con omalizumab.

Nombre comercial	Cinquaero®(10)
Presentación	Reslizumab 10 mg/mL concentrado para solución para perfusión. Vial 2,5 mL, vial 10 mL.
Posología	3 mg/kg cada 4 semanas
Indicación aprobada	Tratamiento adicional en pacientes adultos con asma eosinofílica grave insuficientemente controlada con el tratamiento con corticosteroides inhalados en dosis altas más otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.
Eficacia	<ul style="list-style-type: none"> - 2 ensayos fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, comparado con placebo. - <u>Variable principal</u>: tasa media de exacerbaciones clínicamente relevantes a los 12 meses de tratamiento. <ul style="list-style-type: none"> • RR 0.50 (IC95% 0.37-0.67)(11) p < 0.0001 • RR 0.41 (IC95% 0.38-0.59)(12) p < 0.0001
Efectos adversos	Aumento de creatina-fosfoquinasa, mialgias, infecciones respiratorias.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA. (9)

4.1 Mecanismo de acción.

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa) que actúa sobre la interleucina-5 (IL-5) humana con alta afinidad y especificidad. Mepolizumab inhibe la bioactividad de la IL-5 con potencia nanomolar, mediante el bloqueo de la unión de la IL-5 a la cadena alfa del complejo receptor de IL-5 expresado en la superficie celular del eosinófilo, inhibiendo de este modo la señal de IL-5 y reduciendo la producción y la supervivencia de los eosinófilos.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS: 17 de diciembre 2015.

EMA: 2 de diciembre de 2015

Tratamiento adicional en pacientes adultos con asma eosinofílica refractaria grave.

FDA: 04 de noviembre de 2015

Nucala® fue aprobado el 4 de noviembre de 2015 para su uso junto a otros medicamentos en el tratamiento de mantenimiento del asma en pacientes ≥12 años, con antecedentes de exacerbaciones graves de asma a pesar de recibir su tratamiento habitual para el asma.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Posología:

La dosis recomendada es de 100 mg administrada por vía subcutánea una vez cada 4 semanas.

Está indicado como tratamiento de larga duración.

Forma de administración:

Se administra solamente mediante inyección subcutánea. Antes de la administración se debe reconstituir el polvo y utilizar la solución reconstituida inmediatamente.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada: no se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia renal: no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

4.5 Farmacocinética.

Absorción:

La biodisponibilidad absoluta de mepolizumab sc en el abdomen, muslo o brazo a sujetos sanos o pacientes con asma fue del 64%,71% y 75% respectivamente. Tras la administración subcutánea a pacientes con asma, mepolizumab mostró una farmacocinética aproximadamente proporcional a la dosis, en el rango de dosis entre 12,5 mg y 250 mg.

Distribución:

Tras la administración intravenosa de una sola dosis a pacientes con asma, el volumen medio de distribución de mepolizumab fue entre 55 y 85 mL/Kg.

Metabolismo:

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que se degrada por enzimas proteolíticas que se distribuyen ampliamente por el cuerpo y no se restringen sólo al tejido hepático.

Excreción:

Tras la administración subcutánea de mepolizumab, el rango medio de semivida terminal ($t_{1/2}$) fue de entre 16 y 22 días. En el análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento sistémico de mepolizumab estimado fue de 3,1 mL/día/Kg.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA y CDER de la FDA. Se incluyeron 3 estudios pivotaes aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. El estudio DREAM (MEA112997) y el MENSA (MEA115588) evaluaron el efecto de mepolizumab sobre la frecuencia de las exacerbaciones y el tercero (SIRIUS, MEA 115575) analizó el efecto sobre la reducción de corticoides orales.

- DREAM: (n=616): analizaron los efectos de tres dosis de mepolizumab (75, 250 y 750 mg) administrados por vía iv cada 4 semanas, sobre la frecuencia de exacerbaciones asmáticas a las 52 semanas de tratamiento.
- MENSA: (n=576) analizaron el efecto de la dosis de 100 mg por vía sc cada 4 semanas y de la dosis de 75 mg por vía iv cada 4 semanas sobre la frecuencia de las exacerbaciones a las 32 semanas.
- SIRIUS (n=135) evaluó el efecto de mepolizumab a una dosis de 100 mg administrado por vía subcutánea cada 4 semanas sobre la reducción del uso del uso de glucocorticoides orales a las 20 semanas de tratamiento.

Además se dispone de un estudio de seguridad a largo plazo (NCT01842607)(13) y otro abierto de eficacia y seguridad que es un estudio de extensión del SIRIUS (14).

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Variable principal (MENSA y DREAM)

Tasa anual de exacerbaciones: frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes de asma a lo largo de las 32 y 52 semanas respectivamente. Definiendo exacerbaciones como empeoramiento del asma que requiere uso de corticoides orales o sistémicos con al menos el doble de dosis de mantenimiento durante al menos 3 días y/o hospitalización y/o visita a urgencias.

Variable principal (SIRIUS):

% de reducción de la dosis diaria de corticoides orales durante las semanas 20-24 respecto a los valores de la fase de optimización. (Fase de optimización de dosis: establecer la menor dosis de corticoides orales necesaria para el control de los síntomas 3-10 semanas previa a la aleatorización).

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

RESULTADOS MEA112997 (DREAM) (15)

Prof Ian D Pavord, DM^a, Stephanie Korn, MD^b, Peter Howarth, DM^f, Prof Eugene R Bleecker, MD^d, Prof Roland Buhl, MD^b, Oliver N Keene, MSc^e, Hector Ortega, MD^f, Pascal Chanez, MD^{g, h} Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial.

Evalúa la eficacia de mepolizumab (75,250 y 750 mg) administrado por vía iv cada 4 semanas sobre la frecuencia de las exacerbaciones asmáticas a las 52 semanas de tratamiento en asma eosinofílica grave.

-Nº de pacientes:616

-Diseño: fase IIb/III, multicéntrico, aleatorizado 1:1:1, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, de rango de dosis que evaluó la eficacia, seguridad y farmacodinamia de 3 dosis de mepolizumab (75,250 y 750 mg por vía iv cada 4 semanas

-Criterios de inclusión: pacientes de 12 a 65 años, asmáticos, con evidencia de patrón inflamatorio eosinofílico definida por un recuento de eosinófilos en sangre > 300 cel/microlitro o en esputo >3% o ≥ 50 partes por billón de óxido nítrico exhalado (FeNO), o deterioro rápido del control del asma tras una reducción del ≤25% en los corticoides inhalados u orales. Antecedentes de 2 o más exacerbaciones que habían requerido corticoides sistémicos u orales 12 meses antes de la Visita 1 y precisaban tratamiento regular con altas dosis de corticoides sistémicos (>880 µg de propionato de fluticasona o equivalente al día) y tratamiento de mantenimiento (p.e. LABA, antagonista del receptor de leucotrieno o teofilina), con o sin glucocorticoides orales de mantenimiento en los 12 meses previos.

-Criterios de exclusión: Fumadores o exfumadores con una historia de ≥10 paquetes-año, enfermedad pulmonar clínicamente importante además del asma, antecedentes de mala adherencia a las medicaciones controladoras, uso regular de corticoides orales o sistémicos para otras enfermedades diferentes al asma en los 12 meses previos, tratados con omalizumab/otro agente biológico para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en los 130 días previos, enfermedades concomitantes clínicamente relevantes no controladas, intolerancia o alergia a los excipientes de la formulación de mepolizumab, infección parasitaria en los 6 meses previos, embarazadas o en lactancia.

- Pérdidas: 16.26% (101/621) se produjeron pérdidas por abandono de tratamiento, aparición de efectos adversos, pérdida de eficacia y falta de consentimiento informado.

-Tipo de análisis: intención de tratar.

- Duración del estudio: 52 semanas.

Resultados a LA SEMANA 52

Variables evaluada en el estudio	Mepolizumab 75 mg N=153	Mepolizumab 250 mg N=152	Mepolizumab 750 mg N= 156	Placebo N=155
<i>Tasa anualizada de exacerbaciones</i>	1.24	1.46	1.15	2.4
<i>Razón de tasas vs placebo (IC95%) p</i>	0.52 (0.39-0.69) P<0.001	0.61 (0.46-0.81) P<0.001	0.48 (0.36-0.64) P<0.001	

<i>Exacerbaciones que requieren hospitalización/visita a urgencias. Riesgo relativo vs placebo (IC95%)</i>	0.40 (0.19-0.81) P=0.011	0.58 (0.30-1.12) P=0.106	0.52 (0.27-1.02) P=0.056	
Variables secundarias				
<i>Cambio medio con respecto a los valores basales en los valores VEF1 prebroncodilatador (mL) semana 52</i>	121 (37.6)	140 (37.3)	115 (36.9)	60 (37.7)
<i>Cambio medio con respecto a los valores basales en los valores VEF1 postbroncodilatador (mL) semana 52</i>	36 (36.4)	80 (36.1)	69 (35.6)	-9 (36.7)
<i>Cambio medio en el ACQ</i>	-0.75 (0.087)	-0.87 (0.086)	-0.80 (0.086)	-0.59 (0.087)

- incluyendo intubación e ingreso en unidad de cuidados intensivos)
- **Cuestionario de calidad de vida en el asma

Se mostró una reducción en la frecuencia de las exacerbaciones clínicamente significativa frente a placebo (48%, 39% y 52%). No se observó relación entre las diferentes dosis de mepolizumab (75-750 mg) y la respuesta clínica. En relación a las variables secundarias, no mostraron diferencias significativas para ninguna de las 3 dosis evaluadas 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.

Se investigaron marcadores predictivos de eficacia que se utilizaron en los otros dos ensayos. Se seleccionaron dos criterios: un recuento de eosinófilos en sangre ≥ 150 células/ μl al inicio del tratamiento o un recuento de eosinófilos en la sangre ≥ 300 células / μl en los 12 meses previos.

RESULTADOS MEA112997 (MENSA) (16)

*Hector G. Ortega, M.D., Sc.D., Mark C. Liu, M.D., Ian D. Pavord, D.M., Guy G. Brusselle, M.D., J. Mark FitzGerald, M.D., Alfredo Chetta, M.D., Marc Humbert, M.D., Ph.D., Lynn E. Katz, Pharm.D., Oliver N. Keene, M.Sc., Steven W. Yancey, M.Sc., and Pascal Chanez, M.D., Ph.D., for the MENSA Investigators*⁹ Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma

Evalúa la eficacia de mepolizumab 75 mg por vía iv cada 4 semanas y la dosis 100 mg administrado por vía sc cada 4 semanas sobre la frecuencia de las exacerbaciones asmáticas a las 32 semanas de tratamiento en asma eosinofílica grave.

-Nº de pacientes:576

-Diseño: fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, de rango de dosis que evaluó la eficacia, seguridad y farmacodinamia de mepolizumab 100 mg sc, 75 mg iv o placebo cada 4 semanas.

-Criterios de inclusión: pacientes mayores de 12 años, asmáticos, que hayan requerido altas dosis de corticoides inhalados al menos 12 meses antes de la Visita 1 con o sin tratamiento con GCO, historia previa de dos o más exacerbaciones precisando tratamiento con corticoides sistémicos, presentar al inicio del estudio un FEV1 prebroncodilatador $< 80\%$ o $< 90\%$ para pacientes de edad entre 12-17 años.

La definición del fenotipo eosinofílico fue descrita como un nivel de eosinófilos en sangre periférica > 300 cél/ μL en los 12 meses previos o bien > 150 cél/ μL en el momento de la entrada en el estudio

-Criterios de exclusión: Fumadores o exfumadores con una historia de ≥ 10 paquetes-año, enfermedad pulmonar, enfermedades malignas, enfermedad hepática inestable, tratamiento con inmunosupresores, omalizumab u otros tratamientos biológicos antiinflamatorios, Sd. De Churg Strauss, alguna enfermedad eosinofílica y antecedentes de mala adherencia a fármacos controladores.

-Tipo de análisis: intención de tratar.

- Duración del estudio: 32 semanas.

Resultados a LA SEMANA 32							
Variable principal	Placebo N=191	Mepolizumab 75 mg iv N=191	Diferencia con placebo IC95%	p	Mepolizumab 100 mg sc N= 194	Diferencia con placebo IC95%	p
Tasa anualizada de exacerbaciones	1.74	0.93	0.47 (0.40-0.72)	<0.001	0.83	0.53 (0.35-0.64)	<0.001
Tasa exacerbaciones que requieren hospitalización/visita a urgencias. Razón de tasas (IC95%)	0.20	0.14	0.68 (0.33-1.41)	0.30	0.08	0.39 (0.18-0.83)	0.01
Variables secundarias							
FEV(mL) pre-broncodilatador	86+-31	186+-32	100 (13-187)	0.02	183+-11	98(11-184)	0.03
FEV(mL) post-broncodilatador	30+-34	176+-34	146 (50-242)	0.003	167+-33	138(43-232)	0.004
Cambio puntuación SGRQ	-0.050+-0.07	-0.92+-0.07	-0.42(-0.61- -0.23)	<0.001	-0.94+-0.07	-0.44(-0.63- -0.25)	<0.001

El objetivo primario se cumplió con una reducción relativa en la frecuencia de exacerbaciones graves . Es importante destacar que los resultados fueron comparables en los pacientes tratados con 75 mg IV y 100 mg SC.

En relación a las variables secundarias no se obtuvieron resultados significativos. No muestran un beneficio significativo sobre la función pulmonar y los síntomas del asma. La EMA señala que la relación entre la inflamación de las vías respiratorias, la función pulmonar y los síntomas es débil.

Tabla 5.2.a.3. ESTUDIO SIRIUS (MEA115575) (17)

Referencia: *Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord ID; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2014 Sep 25;371(13):1189-97.*

-Nº de pacientes: 135

-Diseño: Fase IIIA, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, frente a placebo, de grupos paralelos, 24 semanas de duración.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:

· Grupo tratamiento: mepolizumab 100mg SC cada 4 semanas

· Grupo control: placebo SC cada 4 semanas

-Criterios de inclusión: pacientes con asma refractaria grave, de al menos 12 años y 45 kg de peso, tratados con dosis de GCI de al menos 880 mcg/día propionato de fluticasona o equivalente y medicación de control adicional. Debían tener un FEV₁ prebroncodilatador <80% del valor predicho (<90% para los sujetos menores de 18 años). Necesidad de tratamiento de mantenimiento con corticosteroides sistémicos (de 5 mg a 35 mg/día de prednisona o equivalente). La definición del fenotipo eosinofílico fue descrita como un nivel de eosinófilos en sangre > 300 cél/µL en los 12 meses previos o bien > 150 cél/µL en el momento de la entrada en el estudio.

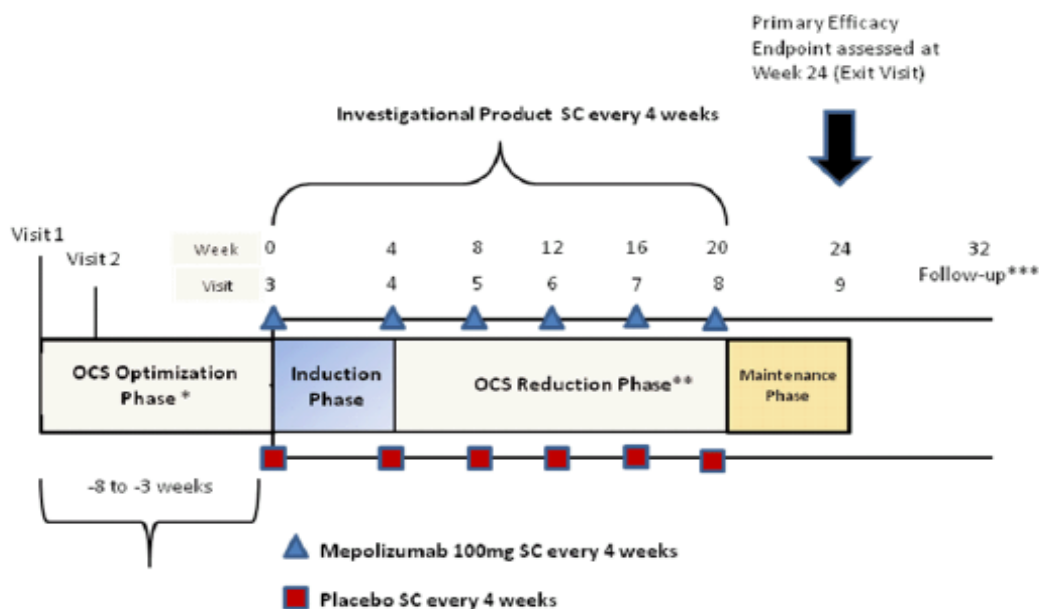
-Criterios de exclusión: fumadores o exfumadores de más 10 o más paquetes/año, otras enfermedades pulmonares, enfermedades malignas, enfermedad hepática inestable, enfermedad cardiovascular no controlada o otras comorbilidades concomitantes clínicamente relevantes no controladas, enfermedades que podrían producir elevaciones en el recuento de eosinófilos (como síndrome de Churg-Strauss o esofagitis eosinofílica), inmunodeficiencia conocida (como VIH), omalizumab u otros tratamientos antiinflamatorios biológicos para otra enfermedad distinta del asma, embarazo o lactancia, antecedentes de mala adherencia a tratamiento.

-Pérdidas: 4 (mepolizumab), 5 (placebo)

-Tipo de análisis: análisis por ITT

RESULTADOS					
Variable evaluada en el estudio	Resultados grupo tratamiento Mepolizumab 100 mg SC N= 69	Resultados grupo control (placebo) N = 66	Diferencia vs. control		
Resultado principal Porcentaje de reducción en la dosis diaria de GCO para el mantenimiento del control del asma durante la fase de mantenimiento (semanas 20 a 24) en comparación con la dosis determinada durante la fase de optimización, de acuerdo con 5 categorías (n, %):			OR: 2,39; IC 95%: 1,25 a 4,56 (p=0,008)	RAR (pacientes totales con reducción de GCO)	NNT (pacientes totales con reducción de GCO)
• reducción del 90% a 100%	16 (23%)	7 (11%)			
• reducción del 75% a <90%	12 (17%)	5 (8%)			
• reducción del 50% a <75%	9 (13%)	10 (15%)			
• reducción del >0% a <50%	7 (10%)	7 (11%)			
• sin reducción	25 (36%)	37 (56%)			
				19,8%; IC95% 3,3% – 36,3%	5; IC95% 3-31
Resultados variables secundarias					
Proporción de pacientes que conseguían una reducción ≥50% en dosis diarias de GCO vs. dosis basal, n (%)	37 (54%)	22 (33%)	OR: 2,26; IC 95%: 1,10 a 4,65 (p=0,027)		
Proporción de pacientes que conseguían una reducción hasta ≤5 mg/día en la dosis diaria de GCO, n (%)	37 (54%)	21 (32%)	OR: 2,45; IC 95%: 1,12 a 5,37 (p=0,025)		
Proporción de pacientes que conseguían un cese total de la dosis de GCO, n (%)	10 (14%)	5 (8%)	OR: 1,67; IC 95%: 0,49-5,75 (p=0,414)		
Mediana del porcentaje de reducción desde la dosis inicial de GCO (IC 95%)	50,0 (20,0-75,0)	0,0 (-20,0-33,3)	OR: NA (p=0,007)		

Este estudio consta de 4 fases: optimización de GCO, inducción, reducción GCO y fase de mantenimiento.



*The OCS Optimization Phase could be extended to 10 weeks if a subject experienced an exacerbation during this phase.

** OCS dose titration occurred throughout the Optimization and Reduction Phases of the study. OCS titration did not necessarily coincide with the Visits scheduled for investigational product administration as indicated above.

*** Only subjects who did not enter the open label extension (OLE) study completed the Follow-up Visit at 12 weeks post last dose

Los sujetos tratados con mepolizumab fueron capaces de conseguir una categoría de mayor reducción de GCO, manteniendo al mismo tiempo el control del asma, en comparación con los sujetos tratados con placebo. Durante las semanas 20-24, más de la mitad de los pacientes tratados con mepolizumab (54%) lograron una reducción $\geq 50\%$ de la dosis diaria de GCO comparada con el 33% de los sujetos tratados con placebo ($p = 0,027$). Más de la mitad de los pacientes tratados con mepolizumab (54%) también lograron una reducción en la dosis diaria de GCO a ≤ 5 mg, comparado con el 32% de los sujetos tratados con placebo ($p = 0,025$).

En relación a los pacientes que conseguían un cese total de la dosis de GCO, los resultados no fueron significativos (14% del grupo de mepolizumab vs 10 % placebo).

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Los tres ensayos pivotaes son estudios aleatorizados, doble ciego y con unos criterios de inclusión y exclusión adecuados. Todos realizan a nálisis por intención a tratar y proporcionan información sobre

abandonos y retiradas explicando los motivos. La población a estudio presentaba historia de asma refractaria severa no controlada definida de acuerdo con las directrices actuales (International ERS/ATS guidelines, y Estrategia Mundial para el Manejo y Prevención del Asma (GINA 2015) y un gran número de pacientes en todos los estudios tenían un recuento de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μ L dentro de los 12 meses anteriores al screening.

En relación a la variable principal en el estudio MENSA y DREAM, fue la adecuada, puesto que las exacerbaciones graves son un riesgo importante en este tipo de pacientes, mientras que la reducción de dosis de corticoides orales utilizada en el estudio SIRUS no es considerado como factor directo para el control del asma refractaria grave.

Respecto al comparador utilizado en los tres estudios, en todos fue placebo, se podría considerar adecuado ya que en ese momento no había ningún fármaco autorizado específicamente para el tratamiento del asma grave eosinofílica refractaria. Sin embargo, recientemente se ha autorizado y comercializado, otro fármaco con el mismo mecanismo de acción y que ha obtenido en los ensayos pivotaes resultados significativos en cuanto a la reducción de exacerbaciones y mejora de la función pulmonar.

5.3. Revisiones sistemáticas publicadas (18) (19) (20) (21)

Se dispone de los estudios post –hoc del estudio DREAM, DREAM-MENSA y MENSA SIRIUS. También disponemos de un metanálisis que incluye 7 estudios con un total de 1.131 pacientes.

El análisis post-hoc del estudio DREAM (22) se trata de un estudio de 52 semanas de duración cuyo objetivo es determinar criterios de respuesta a mepolizumab e identificar a los pacientes que más se beneficiarían del tratamiento. Determinó que la eficacia de mepolizumab en la reducción de las exacerbaciones es independiente de los niveles de IgE o atopia y que, a pesar de que las exacerbaciones fueron más frecuentes en invierno, la respuesta al tratamiento no depende de la estación del año. Además no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la mejoría de la función pulmonar.

En el estudio post-hoc de MENSA – SIRIUS (20) evaluaron el efecto de mepolizumab en pacientes con asma eosinofílica severa previamente tratados con omalizumab. Incluyeron los estudios MENSA (n=576) y SIRIUS (n=135), donde habían sido tratados previamente con omalizumab el 13 % y el 33% respectivamente. En el MENSA, mepolizumab redujo la tasa de exacerbaciones en un 57% (previos con omalizumab) y un 47 % (no tratados previamente con omalizumab). En el SIRIUS, la reducción de la dosis de corticoide oral resultó independiente del tratamiento previo con omalizumab así como la reducción de exacerbaciones fueron similares en ambos grupos comparados con placebo. El control del asma y la mejora de calidad de vida con mepolizumab frente a placebo mejoraron en ambos estudios independientemente del tratamiento previo con omalizumab. Concluye que los pacientes con asma eosinofílica grave responden positivamente a mepolizumab independientemente del tratamiento previo con omalizumab.

En el análisis pos-hoc de los estudios DREAM – MENSA (21), ha mostrado una estrecha relación entre los niveles basales de eosinófilos en sangre y la efectividad de mepolizumab en pacientes con asma eosinofílica grave con historial de exacerbaciones. Se registró una reducción significativa de las exacerbaciones en pacientes con un recuento de eosinófilos ≥ 150 microL. El uso de este biomarcador basal podría ayudar a la selección del grupo de pacientes más adecuado para beneficiarse del tratamiento con mepolizumab.

En uno de los metanálisis (19) concluyen que el tratamiento con mepolizumab parece ser útil para controlar las exacerbaciones y para la mejora de la calidad de vida de los pacientes con asma eosinofílica grave refractaria pero no se puede asociar directamente con una mejora en la función pulmonar. Sin embargo, la muestra de pacientes no se considera suficiente para dar una conclusión definitiva. Además la frecuencia de administración y duración del tratamiento es diferente en los estudios incluidos en el metanálisis, por lo tanto es difícil determinar una dosis óptima de mepolizumab. Por último, los estudios presentan diferencias respecto al diseño, tipo de pacientes, definición de las exacerbaciones así como el tiempo de seguimiento.

Otro metanálisis del 2016 (23) incluyó 4 estudios (los pivotaes y un estudio prospectivo), con un total de 1388 pacientes, concluye que mepolizumab redujo aproximadamente a la mitad la tasa de las exacerbaciones que requieren hospitalización o visita a urgencias comparado con placebo en pacientes con asma eosinofílica grave (RR: 0,49; IC del 95%: 0,33-0,73; P <0,001). Los resultados fueron similares a los obtenidos en los ensayos pivotaes. Concluye que mepolizumab representa una opción de tratamiento dirigida para pacientes con asma eosinofílica grave aportando un beneficio a este tipo de pacientes refractarios al tratamiento estándar.

Una revisión Crochane llevada a cabo entre noviembre 2013 - noviembre 2014, compara 8 estudios (1707 pacientes) con pacientes tratados con mepolizumab frente a placebo de los cuales 7 utilizaban mepolizumab iv y uno sc. Los pacientes con altos niveles de eosinófilos en sangre se beneficiaron del tratamiento con mepolizumab en cuanto a la reducción de exacerbaciones y la mejora de la calidad de vida. Sin embargo, los autores concluyen que no es posible dar una recomendación firme acerca del tratamiento con mepolizumab en este grupo de pacientes debido a que la mayoría de los resultados obtenidos corresponden al tratamiento por vía intravenosa la autorización del fármaco se ha obtenido por vía sc. Es necesaria la realización de más estudios que clarifique que subgrupo de pacientes podrían beneficiarse del tratamiento con este fármaco.

Por otra parte, recientemente se ha autorizado para la misma indicación, un fármaco anti IL-5 (reslizumab), por lo que sería necesaria la realización de estudios que comparen ambos tratamientos. Para este fármaco se llevaron a cabo dos ensayos, aleatorizados, doble ciego, comparados con placebo,(NCT01287039, NCT01285323) (24) con un total de 953 pacientes. La variable principal fue la reducción en la frecuencia de exacerbaciones que resultó clínicamente significativa en ambos estudios con un perfil de efectos adversos similar a mepolizumab. (RR 0.50 IC95% 0.37-0.67) y (RR 0.41 IC95% 0.28-0.59) p <0.0001.

La Global Initiative for Asthma (25) llevó a cabo una revisión estos 2 ensayos publicados fase III donde analizan la eficacia de reslizumab en pacientes con asma severa eosinofílica (eosinófilos > 400 cel/microL) estratificándolos en función de su tratamiento basal. De los 953 pacientes, el 69% y el 11%

de los pacientes que estaban recibiendo el nivel 4 y 5 acorde con las guías GINE, obtuvieron una tasa de reducción de exacerbaciones del 53% (IC95% 0.36-0.72) y 72% (IC95% 0.15-0.52) $p < 0.0001$ respectivamente. Con respecto a la función pulmonar, los grupos con reslizumab obtuvieron un incremento en el FEV1 en 103 mL y 237 mL respectivamente comparado con placebo. Éstos concluyen que, reslizumab reduce las tasas de exacerbaciones así como la mejora de la función pulmonar en los pacientes con asma eosinofílica tratados en escalón 4 y 5 de las guías GINA.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

- **IPT(26)** Mepolizumab ha demostrado ser eficaz en la reducción de exacerbaciones y en la reducción de la dosis diaria de GCO en pacientes con asma eosinofílica grave que no se encuentran adecuadamente controlados a pesar del tratamiento con dosis elevadas de GCI+LABA y/o GCO. Los resultados fueron consistentes en todos los subgrupos obteniendo una reducción en la frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes en los pacientes que presentaban niveles de eosinófilos plasmáticos más elevados.

Mepolizumab podría considerarse como última línea de tratamiento para los pacientes con asma grave no controlada a pesar de estar con el tratamiento recomendado (5) (3), y cuyo fenotipo eosinofílico se haya caracterizado adecuadamente.

Consideraciones finales del GCPT:

Parece necesario utilizar mepolizumab priorizando a los pacientes con asma eosinofílica refractaria grave con eosinófilos ≥ 500 /microL dado el elevado impacto presupuestario. En el caso de los pacientes con eosinófilos ≤ 500 /microL con más de dos exacerbaciones en el último año que requieran el uso de ≥ 2 corticoides orales o sistémicos o aumento de la dosis de mantenimiento durante al menos 3 días o más de una exacerbación grave que requiera hospitalización, ingreso en la uci o ventilación mecánica podría valorarse individualizadamente su uso.

- **NICE (27):** mepolizumab se considera como opción de tratamiento en pacientes con asma eosinofílica grave refractaria para las siguientes condiciones:
 - recuento de eosinófilos en plasma ≥ 300 /microL en los 12 meses previos,
 - pacientes que han seguido el plan de tratamiento optimizado y han tenido 4 o más exacerbaciones de asma necesitando corticoides sistémicos en los 12 meses previos o han estado con corticoides orales continuos de al menos el equivalente a 5 mg de prednisolona por día durante los 6 meses anteriores.
 - A los 12 meses de tratamiento: suspender mepolizumab si no han respondido adecuadamente o continuar con el tratamiento en el caso de respuesta adecuada, definiendo como respuesta adecuada al menos un 50 % menos de exacerbaciones de asma que necesitan

corticosteroides sistémicos en aquellas personas con 4 o más exacerbaciones en los 12 meses anteriores o una reducción clínicamente significativa en el uso continuo de corticoides orales manteniendo o mejorando el control del asma.

- **Scottish Medicines Consortium:** (28) autorizado con uso restringido en pacientes con recuento basal de eosinófilos al inicio del tratamiento de 150 cel/microL y que hayan tenido al menos 4 exacerbaciones en el año anterior o que estén recibiendo corticoides orales de mantenimiento.

Mepolizumab comparado con placebo reduce la incidencia de las exacerbaciones en pacientes con asma eosinofílico grave y disminuye la dosis de mantenimiento de corticoides orales

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica (20)

Se revisaron los efectos adversos registrados en los dos ensayos pivotales.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los estudios clínicos realizados en pacientes con asma eosinofílica refractaria grave durante el tratamiento fueron: dolor de cabeza, reacciones en el lugar de inyección y dolor de espalda. También se han descrito con frecuencia: infecciones de vías respiratorias y urinarias, reacciones de hipersensibilidad, eczema, dolor abdominal superior y alteraciones relacionadas con la administración.

La mayoría de los acontecimientos adversos fueron de intensidad leve moderada resolviéndose en los primeros días.

Se registraron $\leq 2\%$ de reacciones alérgicas resultando similares en ambos grupos de tratamiento (mepolizumab y placebo). Un paciente sufrió hipersensibilidad retardada tipo IV 3 días después de la administración en el noveno mes que requirió ingreso hospitalario en UCI.

Se registraron un total de 8 fallecimientos (5 en los estudios controlados y 2 en los de extensión) perteneciendo dos de ellos al grupo placebo.

Con respecto al potencial inmunogénico de mepolizumab parece bajo. El 6 % de los pacientes que recibieron mepolizumab 100 mg sc y el 2 % de los que recibieron 75 mg iv, presentaron anticuerpos anti mepolizumab tras la administración de al menos una dosis, la mayoría desarrollándose durante los primeros 4 meses de tratamiento.

Las reacciones adversas de los dos estudios controlados con placebo que recibieron 100 mg de mepolizumab sc se muestran en la siguiente tabla:

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio inferior Infección del tracto urinario Faringitis	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad (reacción alérgica sistémica)* Anafilaxia**	Frecuentes Rara
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Dolor en la zona superior del abdomen	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eczema	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones relacionadas con la administración (sistémicas no alérgicas)*** Reacciones locales en el lugar de inyección Pirexia	Frecuentes

La compañía aportó los datos procedentes del estudio de extensión (MEA 115661) de 651 pacientes incluidos habiendo recibido una dosis al menos de mepolizumab, proporcionando datos hasta la semana 84 de tratamiento, siendo consistentes con los comunicados en los estudios pivotaes.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

- **Pediatría:** no se ha establecido la seguridad y eficacia de mepolizumab en niños y adolescentes menores de 18 años. Actualmente los datos disponibles en niños de 12-18 años son muy limitados por lo que no se puede hacer recomendación.
- **Embarazo:** los datos relativos a mujeres embarazadas son limitados (resultados en menos de 300 embarazos). Es preferible evitar el uso de mepolizumab en el embarazo, sólo se debe considerar si el beneficio para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el feto.
- **Lactancia:** no se dispone de datos relativos a la excreción de mepolizumab en la leche materna. Se han detectado en la leche de monos a concentraciones menores del 0.5% de las detectadas en plasma.
- **Fertilidad:** no se dispone de datos sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en animales no demostraron efectos adversos propios del tratamiento con anti-IL5 sobre la fertilidad.
- **Pacientes de edad avanzada:** no se requiere ajuste de dosis.
- **Insuficiencia renal y hepática:** no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Los datos de pacientes con aclaramiento renal < 50 mL/min son limitados.
- **Contraindicaciones:** hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

- **Interacciones:** no se han llevado a cabo estudios de interacciones. No están implicados en el aclaramiento de mepolizumab las enzimas del citocromo p-450, las bombas de flujo y los mecanismos de unión a proteínas.

7. AREA ECONÓMICA

7.Coste económico. Coste incremental

En la siguiente tabla se describe el coste de mepolizumab comparado con reslizumab (comercializado 08/17) y con omalizumab para aquellos pacientes diagnosticados de asma eosinofílica mediada por IgE.

PVL+DTOS+IVA	Mepolizumab	Reslizumab	Omalizumab
Precio unitario	1.044,74 €	Vial 2.5 mL: 104,37 Vial 10 mL: 417,37	Omalizumab 150 mg: 319,71 €
Pauta	Cada 4 semanas	Cada 4 semanas	Peso (Kg) x IgE (UI) cada 4 sem o Peso (Kg) x IgE (UI) cada 2 sem
Coste tratamiento/año			
Peso 55 kg y 100-200 ui/mL (300 mg)/ 4 sem	13.581,62 €	8.139,43 €	8.312,46 €
Peso 65 kg y 600-700 ui/mL (450mg)/2 sem	13.581,62 €	9.496,24 €	24.937,38 €
Peso 75-83 kg 100-200 ui/mL (300 mg)/ 4 sem	13.581,62 €	12.208,43 €	8.312,46 €
Peso 84-91 kg 100-200 ui/mL (300 mg)/ 4 sem	13.581,62 €	13.565,24 €	8.312,46 €
Coste incremental			
Peso 55 kg y 100-200 ui/mL		-5.442,19 €	-5.269,16 €
Peso 65 kg y 600-700 ui/mL (450mg)/2 sem		-4.082,38 €	+ 11.355,76 €
Peso 75-83 kg 100-200 ui/mL (300 mg)/ 4 sem		- 1.373,19 €	-5.269,16 €
Peso 84-91 kg 100-200 ui/mL (300 mg)/ 4 sem		-16,38 €	-5.269,16 €

Reslizumab se compara con mepolizumab por poseer la misma indicación y obtener resultados similares en los ensayos pivotaes en cuanto a la reducción de exacerbaciones clínicamente significativas. Además ambos se administran cada 4 semanas diferenciándose en la vía de administración (iv vs sc), a pesar de esto, ambos han de administrarse en hospital de día puesto que mepolizumab requiere reconstitución con un tiempo estimado de disolución de 5 min. La posología de reslizumab es en función del peso mientras que omalizumab es dosis fija. Para pacientes con peso superior a 90 kg el coste de tratamiento con reslizumab es superior a la terapia con mepolizumab. Para los pacientes con asma eosinofílica grave refractaria que cumplieran criterios para ser tratados con omalizumab, el tratamiento con mepolizumab supondría un coste adicional de 5.269,16 (peso 55 kg y IgE 100-200 ui/mL) y un ahorro de 11.355,76 € para otro grupo de pacientes con características diferentes (peso 65 kg y IgE 600-700 ui/mL).

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

Los pacientes con asma grave que no responden al tratamiento estándar requieren dosis elevadas de corticoides para controlar sus síntomas y prevenir ataques e ingresos hospitalarios. Entre los síntomas más característicos se encuentran las sibilancias, la disnea o dificultad respiratoria y opresión torácica que, en ocasiones, pueden llegar a ser graves requiriendo hospitalización. Todo esto, asociado a los efectos adversos provocados fundamentalmente por los corticoides conduce a un empeoramiento en la calidad de vida de los pacientes.

Hasta ahora no existía ningún tratamiento específico para el asma grave eosinofílica no controlada a pesar de estar a tratamiento con dosis elevadas de GCI + LABA y/o corticoides orales. Actualmente, a parte de mepolizumab, se ha autorizado recientemente reslizumab, otro anticuerpo monoclonal con el mismo mecanismo de acción. Para estos pacientes que no responden al tratamiento a pesar de recibir altas dosis, podría considerarse como última línea de tratamiento mepolizumab o reslizumab en pacientes que tengan el fenotipo eosinofílico claramente definido. Ambos mostraron resultados significativos en la reducción de exacerbaciones a las 52 semanas, se administran cada 4 semanas y tienen un perfil de efectos adversos similar.

En relación a la vía de administración, mepolizumab se administra por vía subcutánea con dilución del vial previamente (5 min. aprox.) mientras que reslizumab requiere dilución y administración iv durante 20-50 min, ambos requieren la visita a hospital de día médico.

9. AREA DE CONCLUSIONES.

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

A) Aspectos clínico-terapéuticos:

En relación a la reducción de las exacerbaciones en pacientes con asma eosinofílica grave refractaria, mepolizumab ha mostrado ser eficaz en aproximadamente el 50% de pacientes no respondedores a dosis elevadas de GCI + LABA y/o GCO en los estudios pivotaes, siendo el grupo de pacientes con niveles basales de eosinófilos más altos (>500 eosinófilos/microL) donde se observó una mayor reducción en la frecuencia de exacerbaciones. Las diferencias en las tasas de exacerbaciones anuales con respecto a placebo fueron de 0.52 para la dosis de 75 mg iv exacerbaciones/paciente/año en el DREAM y de 0.53 exacerbaciones/paciente/año en el MENSA (100 mg sc). Hay que tener en cuenta que gran parte de los resultados obtenidos corresponden al tratamiento con por vía intravenosa mientras que la autorización del fármaco ha sido por vía intravenosa.

En cuanto a la reducción de la dosis diaria de GCO, en el estudio SIRUS más de la mitad de los pacientes experimentaron algún grado de reducción de la misma. El Odds ratio fue estadísticamente significativo en el análisis por ITT (2.39; 95%CI: 1.25-4.56; p=0.008).

Un recuento elevado de eosinófilos (> 300-400 eosinófilos/microL) parece estar asociado con ataques más frecuentes de asma (30). En una análisis del estudio MENSA y en el estudio post-hoc de los estudios DREAM y MENSA se observó una mayor reducción en la frecuencia de exacerbaciones significativas en aquellos que presentaban cifras >500 eosinófilos/microL. (73%) con respecto a los que presentaban niveles < 300 eosinófilos/microL (30%).

En los resultados obtenidos de los estudios con reslizumab, la tasa de reducción de exacerbaciones a las 52 semanas resultó también significativa, siendo de 0.50 y 0.41 comparada con placebo. En los dos ensayos llevados a cabo, los pacientes tenían un nivel basal de eosinófilos > 400 cel/microL a diferencia de los ensayos realizados con mepolizumab donde los niveles basales de eosinófilos podían ser > 300 cel/microL en los 12 meses previos o > 150 cel/microL en el momento de entrada al estudio.

Con respecto a la mejoría de la función pulmonar no se obtuvieron resultados consistentes. El estudio MENSA fue el único que registró diferencias clínicamente relevantes. En relación a la calidad de vida se obtuvieron diferencias significativas comparadas con placebo en los estudios MENSA y SIRIUS. En los dos ensayos NCT01287039 y NCT01285323 con reslizumab, se obtuvo mejoría en la función pulmonar significativa (cambio basal del FEV1 a las 4,8,12 y 16 semanas) en ambos estudios.

La mayoría de los efectos adversos fueron considerados de intensidad leve a moderada. Las reacciones registradas con mayor frecuencia fueron cefalea y nasofaringitis. También se han descrito con frecuencia: infecciones de las vías respiratorias, dolor de espalda, reacciones en el punto de inyección y pirexia. No se registraron problemas de seguridad importantes aunque existen datos limitados para la dosis y vía de mepolizumab autorizada. Los efectos adversos más frecuentes registrados en los estudios con reslizumab fueron empeoramiento de los síntomas del asma, infecciones respiratorias y nasofaringitis.

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario:

GENESIS-SEFH	Programa MADRE versión 4.0 Informe Base	Versión:	4.0
		Fecha:	10-12-2012
		Página:	26

El coste de tratamiento al año por paciente sería de 13.581,62 € (teniendo en cuenta 13 administraciones al año). Se estima que el número de pacientes a tratar es reducido, según datos del INE 2016, habría 77.929,6 pacientes con asma grave refractaria al tratamiento en el 2016, de los cuales, el 25 % sería población candidata eosinofílica (19.482,4 pacientes).

En el caso de reslizumab, para un paciente de 65 kg el coste/año supondría 9.496,24 €. La elección de éste último frente a mepolizumab supondría un ahorro de 4.082,38 €. Para pacientes de peso entre 75-83 kg el coste incremental sería de -1.373 euros, sin embargo, pacientes con peso superior a 90 kg el coste sería mayor para reslizumab. Por otra parte, alrededor de un 30% de los pacientes diagnosticados de asma eosinofílica presentan signos y síntomas compatibles con el fenotipo de asma alérgica persistente que cumplirían criterios para ser tratados con omalizumab que dependiendo del peso y el nivel de IgE supondría un coste más o menos elevado con respecto a reslizumab y mepolizumab.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Nucala, INN-mepolizumab - WC500198037.pdf [Internet]. [citado 12 de julio de 2017] http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/003860/WC500198037.pdf
2. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 31 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21995180>
3. Guía Española para el Manejo del Asma - GEMA 4.0 [Internet]. [citado 31 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.semg.es/documentos-semg/guias/1164-gema-4-0-2015.html>
4. 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. febrero de 2014;43(2):343-73.
5. Global Initiative for Asthma [Internet]. Global Initiative for Asthma - GINA. [citado 31 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://ginasthma.org/>
6. Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, Perpiñá Tordera M, Picado Valles C, Martínez Moragón E, et al. Normativa sobre asma grave no controlada. Arch Bronconeumol. 1 de mayo de 2015;51(5):235-46.
7. 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. febrero de 2014;43(2):343-73.
8. Xolair, INN-omalizumab - WC500057298.pdf [Internet]. [citado 2 de junio de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf

9. Nucala, INN-mepolizumab - WC500198038.pdf [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003860/WC500198038.pdf
10. CINQAERO, INN-reslizumab - FichaTecnica_1161125001.html.pdf [Internet]. https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/1161125001/FichaTecnica_1161125001.html.pdf
11. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the Reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12-75 Years of Age) With Eosinophilic Asthma - Study Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 27 de septiembre de 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01287039>
12. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab in Patients With Eosinophilic Asthma - Study Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01285323>
13. Roufousse FE, Kahn J-E, Gleich GJ, Schwartz LB, Singh AD, Rosenwasser LJ, et al. Long-term safety of mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* febrero de 2013;131(2):461-467.e5.
14. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, et al. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. *Clin Ther.* 1 de septiembre de 2016;38(9):2058-2070.e1.
15. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 2 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22901886>
16. 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.* 25 de septiembre de 2014;371(13):1198-207.
17. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 25 de septiembre de 2014;371(13):1189-97.
18. Ortega H, Chupp G, Bardin P, Bourdin A, Garcia G, Hartley B, et al. The role of mepolizumab in atopic and nonatopic severe asthma with persistent eosinophilia. *Eur Respir J.* julio de 2014;44(1):239-41.
19. Liu Y, Zhang S, Li D, Jiang S. Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLoS One.* 2013;8(3):e59872.
20. Magnan A, Bourdin A, Prazma CM, Albers FC, Price RG, Yancey SW, et al. Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment. *Allergy.* septiembre de 2016;71(9):1335-44.

21. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med.* julio de 2016;4(7):549-56.
22. MEPOLIZUMAB en asma eosinofílica refractaria grave (Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Son Espases)
23. Meta-Analysis of Asthma-Related Hospitalization in Mepolizumab Studies of Severe Eosinophilic Asthma - Journals - NCBI [Internet]. [citado 3 de julio de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/27726946/>
24. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* mayo de 2015;3(5):355-66.
25. Brusselle G, Canvin J, Weiss S, Sun SX, Buhl R. Stratification of eosinophilic asthma patients treated with reslizumab and GINA Step 4 or 5 therapy. *ERJ Open Res* [Internet]. 17 de agosto de 2017 [citado 28 de septiembre de 2017];3(3). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5570512/>
26. Informe de Posicionamiento Terapéutico de mepolizumab (Nucala®) como tratamiento adicional en el asma eosinofílica refractaria grave - IPT-mepolizumab-Nucala-asma_EPOC.pdf [Internet]. [citado 9 de junio de 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-mepolizumab-Nucala-asma_EPOC.pdf
27. Mepolizumab for treating severe refractory eosinophilic asthma | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [citado 12 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta431>
28. Scottish Medicines Consortium mepolizumab (Nucala) [Internet]. Disponible en: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1149_16_mepolizumab_Nucala
29. European Medicines Agency - Find medicine - Nucala [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003860/human_med_001933.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
30. 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 Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* julio de 2014;113(1):19-24.