



## **INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE BENRALIZUMAB PARA TRATAMIENTO DE ASMA EOSINOFÍLICA REFRACTARIA GRAVE**

### **Introducción**

Se define asma refractaria grave a la enfermedad asmática que persiste mal controlada a pesar de recibir tratamiento con Glucocorticoides Inhalados (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).

La patogenia del 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.

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).

### **Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación:**

**EMA/ AEMPS (enero/febrero 2018):** 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  $\beta$  de acción prolongada.

### **Principales datos de los Ensayos Clínicos (EC)**

En el EPAR de la EMA se incluyeron 3 estudios pivotaes aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. El estudio SIROCCO (NCT01928771) y el CALIMA (NCT01914757) evaluaron el efecto de benralizumab sobre la frecuencia de las exacerbaciones y el tercero, ZONDA (NCT02075255), analizó el efecto sobre la reducción de corticoides orales.

**SIROCCO (n=1204):** analizaron los efectos de benralizumab 30 mg cada 4 semanas, cada 8 semanas (cada 4 las tres primeras dosis) y placebo, administrados por vía subcutánea sobre la frecuencia de exacerbaciones asmáticas a las 48 semanas de tratamiento.

**CALIMA (n=1306):** analizaron los efectos de benralizumab 30 mg cada 4 semanas, cada 8 semanas (cada 4 las tres primeras dosis) y placebo, administrados por vía subcutánea sobre la frecuencia de exacerbaciones asmáticas a las 56 semanas de tratamiento.

**ZONDA (n=220):** evaluó el efecto de benralizumab a una dosis de 30 mg administrado por vía subcutánea cada 4 semanas, cada 8 semanas (cada 4 las tres primeras dosis) y placebo administrados por vía subcutánea sobre la reducción del uso de glucocorticoides orales a las 28 semanas de tratamiento.



**INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE BENRALIZUMAB PARA TRATAMIENTO DE ASMA EOSINOFÍLICA REFRACTARIA GRAVE**

**Resumen de los criterios de posicionamiento tratados:**

**- Criterio primario de eficacia:**

En relación a la reducción de las exacerbaciones en pacientes con asma eosinofílica grave refractaria, benralizumab ha mostrado frente a placebo reducciones del 51% y 28% en la tasa de exacerbaciones (pacientes con niveles  $> o = 300$  cel/microlitro y con dosis altas de corticoides inhalados), obteniendo tasa absolutas de -0,78 y -0,29, siendo un resultado de relevancia clínica modesta. No existen comparaciones directas con ninguno de los otros dos fármacos autorizados para la misma indicación.

En un análisis pos-hoc sobre el efecto de las exacerbaciones en los pacientes que pertenecían al subgrupo de  $\geq 300$  eosinófilos/microlitro, se observó una mayor reducción en los pacientes que habían presentado 3 o más exacerbaciones en el año anterior con tasas absolutas de reducción de -1,28 y -0,84 exacerbaciones/paciente/año. Sin embargo, para aquellos pacientes que registraron 2 exacerbaciones en el último año, se observó una reducción del 45% con respecto a placebo en uno de los estudios (SIROCCO, -0,47 exacerbación/paciente/año) y sin diferencias en el otro estudio. (CALIMA).

En cuanto a la reducción de dosis diaria de GCO, benralizumab mostró mayor reducción en la dosis diaria de GCO en comparación con placebo (75% vs 25%). El porcentaje de pacientes que logró reducir un 90 % la dosis, fue de 37% para benralizumab vs 12% en el grupo placebo.

La calidad de vida valorada por la puntuación total en los síntomas del asma (-1,40 para benralizumab y -1,16 para placebo, CALIMA y -1,4 vs -1,04 en el estudio, SIROCCO), el cuestionario ACQ-6 y el estandarizado de calidad de vida mejoró con benralizumab, aunque las diferencias fueron inferiores a la diferencia relevante establecida (0,5 puntos).

**- Criterio primario de seguridad:**

La mayoría de los efectos adversos fueron cefalea, faringitis, reacciones de hipersensibilidad, pirexia y reacciones en el sitio de inyección siendo similares a los registrados para mepolizumab y reslizumab.

**- Criterio secundario de conveniencia:**

La posología y la vía de administración de benralizumab (cada 8 semanas y subcutánea) suponen una ventaja frente a reslizumab por ser de administración intravenosa y frente a mepolizumab por ser de administración mensual. La diferencia en el intervalo de administración podría estar relacionada con una mayor adherencia y comodidad para el paciente, sin embargo, no hay estudios realizados que lo confirmen.



**INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE BENRALIZUMAB PARA TRATAMIENTO DE ASMA EOSINOFÍLICA REFRACTARIA GRAVE**

**- Criterio secundario de coste:**

El precio notificado para benralizumab es de 1.720,33 €. Teniendo en cuenta que la posología es cada 8 semanas (cada 4 semanas para las 3 primeras dosis), serían 8 dosis al año, luego el coste/tratamiento/año el primer año sería de 13.762,64 € y los años siguientes 12.042,31 €.

El coste de tratamiento/año con mepolizumab (cada 4 semanas) sería de 10.661,43 €. El tratamiento con benralizumab supondría un coste adicional de 3.101,21 € durante el primer año y de 1.380,88 € los años siguientes.

**PROPUESTA A ELEVAR A LA CURMP:**

**BENRALIZUMAB (Fasenra®)**

Se recomienda que **NO SE INCLUYA EN LA GFT** por insuficiente evidencia de que exista una mejor eficacia/seguridad comparada con el tratamiento habitual que se realiza en el hospital (Categoría B1)