



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de reslizumab (Cinquaero®) como tratamiento adicional en el asma eosinofílica grave no controlada

IPT, 2/2018. V1

Fecha de publicación: 9 de enero de 2018<sup>†</sup>

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas en la que intervienen diversas células y mediadores celulares y que se asocia a una hiper-respuesta 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, a menudo reversible de forma espontánea o con el tratamiento (1). Se estima que en España afecta aproximadamente al 4,9% de los adultos (aunque se han descrito prevalencias de hasta el 14,6% en algunas zonas geográficas) (2) y a aproximadamente al 10% de los niños, siendo mayor en las zonas costeras (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 de los pacientes con el fin de determinar si se cumplen los objetivos terapéuticos.

Los glucocorticoides inhalados (GCI) constituyen el tratamiento de elección para el control a largo plazo del asma. En los casos más graves, se emplean dosis elevadas de GCI junto con un agonista  $\beta_2$  adrenérgico de larga duración (LABA) (escalones 4 y 5 de la guía GINA y 5 y 6 de la guía GEMA) (1,4), pudiendo asociarse tiotropio y/o un antagonista de los receptores de leucotrienos (escalón 4 de la GINA y 5 de la GEMA) y/o administrar glucocorticoides orales (GCO) (escalón 5 de la GINA y 6 de la GEMA) (1,4).

Se denomina asma refractaria grave a la enfermedad asmática que persiste mal controlada a pesar del tratamiento con una combinación de GCI a dosis elevadas y un LABA en el último año, o bien GCO 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 GCO 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 o

- limitación crónica al flujo aéreo (volumen espiratorio forzado en el primer segundo -VEF<sub>1</sub>  $<80\%$  tras la administración de un broncodilatador).

En nuestro medio, la prevalencia de pacientes con asma grave no controlada es 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 glucocorticoides. Suele ser de inicio tardío y puede asociarse con pólipos nasales, rinosinusitis e infecciones del tracto respiratorio (4,5).

Hasta la fecha, el único principio activo autorizado específicamente para el asma eosinofílica era mepolizumab, un anticuerpo monoclonal antagonista de la interleucina 5 (IL-5) que se administra por vía subcutánea indicado como tratamiento adicional en pacientes adultos con asma eosinofílica refractaria grave (7).

## RESLIZUMAB (CINQAERO®)

Reslizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que ha sido autorizado como tratamiento adicional en pacientes adultos con asma eosinofílica grave no controlada a pesar del tratamiento con dosis altas de GCI y otro fármaco para el control del asma (ver sección 5.1 de la ficha técnica).

Se trata de un tratamiento de mantenimiento que no debe ser utilizado para tratar las exacerbaciones agudas de asma.

Se presenta como concentrado para solución para perfusión, y se administra por vía intravenosa. La dosis ha de ajustarse en función del peso corporal, siendo la posología recomendada de 3 mg/kg de peso cada 4 semanas. Debe administrarse por un profesional sanitario que pueda manejar las posibles reacciones de hipersensibilidad, incluyendo posibles casos de anafilaxia.

Ha de ser prescrito por facultativos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento del asma eosinofílica refractaria grave. Reslizumab está indicado como tratamiento de larga duración, debiendo reconsiderarse la necesidad de continuar con el tratamiento al menos una vez al año teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad y el grado de control de las exacerbaciones (8).

## Farmacología

Reslizumab se une específicamente a la IL-5 (la principal citocina moduladora de los eosinófilos en sangre y tejidos), impidiendo su unión a la superficie de los eosinófilos, lo que da lugar a una reducción en la producción y supervivencia de los mismos (8).

## Eficacia (9)

La eficacia de reslizumab en asma eosinofílica ha sido estudiada en cuatro ensayos clínicos de fase III aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo: estudios 3082 y 3083, de 52 semanas de duración (estudios pivotaes) y estudios 3081 y 3084, de 16 semanas de duración (estudios de soporte) así como en un estudio de extensión abierto no controlado (estudio 3085).

Estudios 3082 (n=489) y 3083 (n=464) (10)

Ambos tuvieron una duración de 52 semanas, con idénticos diseños y objetivos. El objetivo principal fue demostrar la eficacia de reslizumab en la reducción de la frecuencia de exacerbaciones asmáticas durante 12 meses.

Los pacientes incluidos debían tener edades comprendidas entre los 12 y 75 años, haber presentado al menos una exacerbación que requiriera el uso de glucocorticoides administrados por vía oral, intramuscular o intravenosa durante al menos 3 días en los 12 meses previos, una puntuación mínima en el ACQ de 1,5, una

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 13 de diciembre de 2016.

reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo de al menos el 12% tras la administración de un agonista  $\beta_2$ , recuento de eosinófilos en sangre de al menos 400 células  $\mu\text{L}^{-1}$  y estar en tratamiento con dosis diarias mínimas de 440  $\mu\text{g}$  de fluticasona propionato o equivalente.

Se excluyeron los pacientes con síndrome hipereosinofílico conocido, con otras enfermedades pulmonares (tales como EPOC o síndrome de Churg-Strauss), fumadores, en tratamiento con otras terapias inmunosupresoras/inmunomoduladoras u otros agentes biológicos, con comorbilidades no controladas o que pudieran interferir con el estudio o comprometer la seguridad de los pacientes, antecedentes de inmunodeficiencias (VIH o síndrome de inmunodeficiencia adquirida), infecciones dentro del periodo predefinido así como exacerbaciones asmáticas en las 4 semanas previas al screening o durante el periodo de screening.

Los pacientes debían tener un tratamiento basal estable para el asma en los 30 días previos al screening y continuar sin cambios de dosis a lo largo del estudio. Durante el estudio se permitió el tratamiento de mantenimiento con GCO, a dosis diarias de hasta 10 mg de prednisona o equivalente.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir reslizumab, administrado mediante perfusión intravenosa a la dosis de 3 mg/kg de peso cada 4 semanas o bien placebo.

La variable principal del estudio fue la frecuencia de exacerbaciones asmáticas clínicamente relevantes (11) por paciente analizada a las 52 semanas. Éstas se definieron como un empeoramiento del asma que requiriese alguna de las siguientes intervenciones médicas:

- uso de glucocorticoides sistémicos o incremento en el uso de GCI durante 3 o más días, y en el caso de pacientes en tratamiento previo con corticosteroides sistémicos o inhalados, aumento de la dosis 2 veces o más durante un mínimo de 3 días y/o
- tratamiento de urgencias relacionado con el asma incluyendo al menos una de las situaciones siguientes: visita médica no prevista que requiriese tratamiento urgente para prevenir el empeoramiento de los síntomas, visita a urgencias por el tratamiento relacionado con el asma u hospitalización relacionada con el asma.

Además, los criterios anteriores debían de ser corroborados con al menos una de las siguientes medidas, con el objetivo de confirmar un empeoramiento en los signos y síntomas clínicos del asma, tal y como se detallan a continuación:

- descenso, respecto a los valores iniciales, del 20% o más en el  $\text{VEF}_1$ ,
- descenso en la tasa del flujo espiratorio máximo (PEFR) del 30% como mínimo respecto a los valores iniciales durante 2 días consecutivos o
- empeoramiento de los síntomas u otros signos clínicos según criterio del médico.

Como variables secundarias se estudiaron, entre otras, el cambio, con respecto a los valores iniciales en el  $\text{VEF}_1$ , en el cuestionario de calidad de vida de pacientes con asma (AQLQ), en el ACQ, en la puntuación del índice de utilidad de los síntomas del asma (ASUI), en el uso de agonistas  $\beta_2$  de acción corta (SABA) y en el recuento de eosinófilos, todas ellas analizadas en las semanas 16 y 52.

#### • Resultados

En el estudio 3082, se aleatorizaron un total de 489 pacientes, de los cuales 244 lo fueron para recibir placebo y 245 para recibir reslizumab a la dosis de 3 mg/kg. El 89% de ellos completó el estudio.

La media de edad era de 46,6 años, siendo mayor el porcentaje de mujeres (62% del total), con una historia media de asma de 19,28 años. El recuento medio de eosinófilos en sangre era de 660 células  $\mu\text{L}^{-1}$ . El  $\text{VEF}_1$  medio era del 64,31% del valor esperado (1.911 mL), con una puntuación media en el ACQ y el AQLQ de 2,7 y 4,2, respectivamente. La media de exacerbaciones en los 12 meses anteriores era de 1,99.

El 55,5% estaba siendo tratado con dosis medias de GCI (hasta 500  $\mu\text{g}$  diarios de fluticasona propionato o equivalente) y el 44,5% con dosis altas (>500  $\mu\text{g}$  diarios). Adicionalmente cerca del 85% estaba utilizando un LABA, el 26% un antagonista de los receptores de leucotrienos (LTRA) y el 13%, GCO.

El 81% de los pacientes se encontraban en los escalones cuarto y quinto de la clasificación de la Guía GINA (1) y el 19% en el tercer escalón de la GINA. El 34% fueron considerados refractarios al tratamiento (5) al considerarse que estaban mal controlados a pesar de recibir GCI+LABA a dosis elevadas en el último año (escalón 5 de la GEMA) (4), o bien por haber recibido GCO durante al menos seis meses (escalón 6 de la GEMA) (4).

En el estudio 3083, se aleatorizaron un total de 464 pacientes, 232 en cada brazo de tratamiento, de los cuales el 86% completó el estudio. La media de edad era de 47 años, siendo, al igual que en el caso anterior, mayor el porcentaje de mujeres (63% del total), con una historia media de la enfermedad de 18,41 años. El recuento medio de eosinófilos en sangre era de 649 células  $\mu\text{L}^{-1}$ . El  $\text{VEF}_1$  medio era del 69,21% del valor esperado (2.066 mL), con una puntuación media en el ACQ y AQLQ de 2,6 y 4,3, respectivamente. El número medio de exacerbaciones en los 12 meses anteriores era de 1,94.

El 58% de los pacientes estaba siendo tratado con dosis medias de GCI (hasta 500  $\mu\text{g}$  diarios de fluticasona propionato o equivalente) y 42% con dosis altas (>500  $\mu\text{g}$  diarios). El 79% estaba utilizando un LABA, el 18% un LTRA y cerca del 9%, GCO

De acuerdo a la clasificación de la GINA (1), el 79% de los pacientes se encontraba en los escalones cuarto y quinto de la clasificación GINA (1) y el 21% en el escalón tercero de la GINA (equivalente a escalones 3-4 de la GEMA) (1,4). El 31% de los pacientes fueron considerados refractarios al tratamiento (5) (escalones 5 y 6 de la GEMA) (4).

#### Variable principal

En el estudio 3082, el tratamiento con reslizumab mostró una reducción relativa del 50% en la tasa de incidencia de exacerbaciones asmáticas por paciente-año con respecto a placebo (reslizumab 0,9 vs. placebo 1,8; razón de tasas: 0,50; IC95%: 0,37 a 0,67), con una reducción absoluta de 0,9 exacerbaciones por paciente-año. Entre ellas, se apreció una disminución relativa estadísticamente significativa de las exacerbaciones que requirieron glucocorticoides sistémicos durante más de 3 días del 55% (IC95%: 0,33-0,62;  $p < 0,0001$ ) que fue de 0,88 eventos por paciente-año en términos absolutos. Por el contrario, no se observaron diferencias en aquéllas que necesitaron ingreso hospitalario o tratamiento de urgencias (Tabla 1).

En el estudio 3083, el tratamiento con reslizumab mostró diferencias estadísticamente significativas en la reducción global de exacerbaciones del 59% (IC95%: 0,28, 0,59) en comparación con placebo. Asimismo, mostró una disminución estadísticamente significativa de las exacerbaciones que requirieron glucocorticoides sistémicos durante más de 3 días del 61% (IC95%: 0,26, 0,58;  $p < 0,0001$ ). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos estudios en la reducción de las exacerbaciones que requirieron ingreso hospitalario o tratamiento de urgencias (Tabla 2).

**Tabla 1. Resultados en la frecuencia de exacerbaciones (variable principal, estudio 3082 análisis por intención de tratar (ITT))**

	RES vs. PBO			
	RES	PBO	Razón de tasas (IC95%)	Valor p
<i>Frecuencia de exacerbaciones</i>				
Pacientes con $\geq 1$ exacerbación	92	132	-	-
(%)	38%	54%		
<i>Tasa de incidencia de exacerbaciones adjudicadas (eventos por paciente y año)</i>				
Todos los episodios	0,9	1,8	0,5 (0,37, 0,67)	<0,0001*
Episodios que requirieron glucocorticoides sistémicos $\geq 3$ días	0,72	1,6	0,45 (0,33, 0,62)	<0,0001*
Episodios que requirieron ingreso hospitalario o tratamiento de urgencias	0,14	0,21	0,66 (0,32, 1,36)	0,257

IC = intervalo de confianza; PBO: placebo; RES: reslizumab 3 mg/kg.

\*Diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 2. Resultados en la frecuencia de exacerbaciones (variable principal, estudio 3083, análisis por ITT)**

	RES vs. PBO			
	RES	PBO	Razón de tasas (IC95%)	Valor p
<i>Frecuencia de exacerbaciones</i>				
Pacientes con $\geq 1$ exacerbación	59	105	-	-
(%)	25%	45%		
<i>Tasa de incidencia exacerbaciones adjudicadas (eventos por paciente y año)</i>				
Todos los episodios	0,86	2,11	0,41 (0,28, 0,59)	<0,0001*
Episodios que requirieron glucocorticoides sistémicos $\geq 3$ días	0,65	1,66	0,39 (0,26, 0,58)	<0,0001*
Episodios que requirieron ingreso hospitalario o tratamiento de urgencias	0,03	0,05	0,69 (0,29, 1,65)	0,402

IC = intervalo de confianza; PBO: placebo; RES: reslizumab 3 mg/kg.

\*Diferencias estadísticamente significativas.

Los resultados del análisis conjunto de ambos estudios pivotaes fueron consistentes con los resultados individuales obtenidos en cada uno de ellos. El tratamiento con reslizumab mostró una reducción relativa del 54% en la tasa de incidencia de exacerbaciones asmáticas por paciente-año con respecto a placebo (reslizumab: 0,83 vs. placebo: 1,81; razón de tasas: 0,46 (IC95%: 0,37-0,58)).

Asimismo, el efecto en la reducción de exacerbaciones fue consistente cuando éste se analizó en función de la medicación basal, con una reducción de 55% (razón de tasas: 0,45; IC95%: 0,35, 0,58) en la población que estaba siendo tratada además con un LABA vs 49% en aquéllos que no lo estaban (razón de tasas: 0,51; IC95%: 0,29-0,89). Se apreciaron mayores descensos relativos, del 68% (razón de tasas: 0,32; IC95%: 0,18-0,55) y 69% (razón de tasas: 0,31; IC95%: 0,20-0,48) en los pacientes que recibían GCO y LTRA, respectivamente, en comparación a reducciones del 50% (razón de tasas: 0,50; IC95%: 0,39-0,64) y 42% (razón de tasas: 0,58; IC95%: 0,44-0,75) en pacientes que no estaban en tratamiento con estas medicaciones.

### Variables secundarias

Los resultados para las principales variables secundarias se presentan a continuación (Tabla 3).

**Tabla 3. Resultados para las variables secundarias (estudios 3082 y 3083, análisis por ITT)**

	Estudio 3082		Estudio 3083	
	16 semanas	52 semanas**	16 semanas	52 semanas**
<i>VEF<sub>1</sub> (mL)</i>				
RES vs. PBO	137	126	93	90
IC 95%	(76, 198)	(64, 188)	(30, 155)	(26, 153)
Valor p	<0,0001*	<0,0001	0,0037*	0,0057
<i>AQLQ</i>				
RES vs. PBO	0,238	0,302	0,209	0,234
IC 95%	(0,048, 0,428)	(0,137, 0,467)	(0,025, 0,393)	(0,070, 0,398)
Valor p	0,0143*	0,0004	0,0259*	0,0052
<i>ACQ</i>				
RES vs. PBO	-0,266	-0,255	-0,196	-0,242
IC 95%	(-0,399,-0,132)	(-0,390,-0,121)	(-0,327, -0,066)	(-0,372, -0,112)
Valor p	0,0001*	0,0002	0,0032*	0,0003
<i>ASUI</i>				
RES vs. PBO	0,058	0,061	0,035	0,036
IC 95%	(0,034, 0,083)	(0,038, 0,084)	(0,011, 0,059)	(0,014, 0,057)
Valor p	0,0001*	0,0001	0,0037*	0,0011
<i>Uso de SABA</i>				
RES vs. PBO	-0,276	-0,152	-0,062	-0,180
IC 95%	(-0,57, 0,045)	(-0,467, 0,163)	(-0,411, 0,287)	(-0,502, 0,142)
Valor p	0,0919	0,3435	0,7263	0,2732
<i>Recuento de eosinófilos</i>				
RES vs. PBO	-0,466	-0,455	-0,479	-0,489
IC 95%	(-0,514,-0,418)	(-0,491, 0,419)	(-0,519, -0,439)	(-0,525, -0,472)
Valor p	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

ACQ = cuestionario del control del asma; AQLQ = cuestionario de calidad de vida en pacientes con asma; ASUI = índice de utilidad de los síntomas del asma; IC = intervalo de confianza; PBO: placebo; RES: reslizumab 3 mg/kg; VEF<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

\*Diferencias estadísticamente significativas, de acuerdo al análisis jerarquizado de las variables para el manejo de la multiplicidad.

\*\*No se realizaron ajustes por multiplicidad.

Para los cálculos se utiliza la diferencia media de mínimos cuadrados.

### Análisis de subgrupos (post-hoc)

A petición del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (CHMP) se realizaron los siguientes análisis de resultados con los datos de los estudios 3082 y 3083 (9):

#### *Pacientes con asma eosinofílica grave*

Se consideraron dentro de esta categoría los pacientes con un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 400 células  $\mu\text{L}^{-1}$  al inicio del tratamiento y que se encontraban en los escalones cuarto y quinto de la guía GINA, es decir, aquéllos que estaban en tratamiento con dosis de medias a altas de GCI ( $\geq 440 \mu\text{g}$  de propionato de fluticasona o equivalente) junto con otro fármaco para el control del asma, con o sin GCO de mantenimiento.

En total, una cohorte de 763 pacientes de los estudios 3082 y 3083 cumplía estos criterios, con un 69% de los pacientes clasificados como GINA 4 y un 11% como GINA 5

El tratamiento con reslizumab mostró una reducción en la frecuencia de exacerbaciones en este subgrupo del 56% (IC95%: 0,34-0,56) frente a placebo, en línea con el efecto observado en la población total (54%).

A continuación se muestran los resultados para las variables secundarias seleccionadas (Tabla 4):

**Tabla 4. Resultados para las principales variables secundarias (análisis post-hoc, estudios 3082 y 3083, análisis por ITT)**

	Población total		Subgrupos 4 y 5 GINA	
	16 semanas	52 semanas	16 semanas	52 semanas
<b>VEF<sub>1</sub> (ml)</b>				
RES vs. PBO	117	110	143	129
IC 95%	(73- 160)	(66- 154)	(94- 192)	(80-179)
<b>ACQ</b>				
RES vs. PBO	-0,232	-0,25	-0,321	-0,33
IC 95%	(-0,325;-0,139)	(-0,343;-0,156)	(-0,424;-0,218)	(-0,433;-0,226)
<b>AQLQ</b>				
RES vs. PBO	0,226	0,272	0,295	0,346
IC 95%	(0,094- 0,359)	(0,155- 0,388)	(0,151;0,438)	(0,219;0,473)

ACQ = cuestionario del control del asma; AQLQ = cuestionario de calidad de vida en pacientes con asma; IC = intervalo de confianza; PBO: placebo; RES: reslizumab 3 mg/kg; VEF<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

#### *Pacientes con asma eosinofílica grave refractaria*

De acuerdo a los criterios establecidos, un total de 306 pacientes (32%) de los 953 pacientes incluidos en el análisis integrado de los estudios 3082 y 3083, fueron considerados refractarios al tratamiento (correspondientes a los escalones quinto y sexto de la guía GEMA y población diana finalmente autorizada en la indicación) (4,12).

El tratamiento con reslizumab dio lugar a una reducción en la tasa anual de exacerbaciones del 59% en los pacientes refractarios al tratamiento (razón de tasas: 0,41; IC95%: 0,28, 0,60) y del 49% en los pacientes no refractarios (razón de tasas: 0,51; IC95%: 0,38, 0,68).

Estos resultados fueron respaldados por los efectos en la función pulmonar y en las variables comunicadas por los pacientes.

#### Estudio 3081(n=315) (13)

Se trató de un estudio de 16 semanas de duración, cuyo objetivo principal fue caracterizar el efecto de reslizumab en el VEF<sub>1</sub> a dos niveles de dosis diferentes (0,3 y 3 mg/kg de peso) en pacientes con asma persistente y niveles elevados de eosinófilos ( $\geq 400$  células  $\mu\text{L}^{-1}$ ), cuyos síntomas estaban inadecuadamente controlados con GCI, junto con o sin fármacos adicionales para el control del asma.

#### • Resultados

Se aleatorizaron un total de 315 pacientes (105 al grupo placebo, 104 a recibir reslizumab a la dosis de 0,3 mg/kg y 106 para recibir 3 mg/kg de peso), de los cuales 265 (84%) completaron el estudio.

La media de edad era de 43,9 años, siendo mayor el porcentaje de mujeres (58% del total), con una historia media de asma de 20,4 años. El recuento medio de eosinófilos en sangre era de 613,7 células  $\mu\text{L}^{-1}$ . El VEF<sub>1</sub> medio era del 70,1% del valor esperado, con una puntuación media en el ACQ y AQLQ de 2,5 y 4,35, respectivamente.

La dosis media diaria de GCI era de 775,5  $\mu\text{g}$ . El 78% de los pacientes estaba utilizando un agonista  $\beta_2$ .

A las 16 semanas, reslizumab mostró globalmente una mejoría significativa del VEF<sub>1</sub> (variable principal) frente a placebo con ambas dosis de 0,3 mg/kg (115 mL;  $p = 0,0237$ ) y de 3 mg/kg (160 mL;  $p = 0,0018$ ).

En cuanto a las variables secundarias, el grupo tratado con reslizumab a la dosis autorizada mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo en el ACQ: -0,359 (IC95%: -0,577, -0,140;  $p=0,0014$ ) y en el AQLQ: 0,359 (IC95%: 0,047, 0,670;  $p=0,0014$ ).

#### Estudio 3084 (n=496) (14)

Se trató de un estudio de 16 semanas de duración, cuyo objetivo principal fue evaluar la eficacia de reslizumab administrado a la dosis de 3 mg/kg de peso cada 4 semanas en pacientes con asma de moderada a grave, no seleccionados por el recuento basal de eosinófilos, en cuanto a la mejoría en la función pulmonar. La variable principal fue el cambio en el VEF<sub>1</sub> respecto a los valores iniciales a la semana 16, que fue analizada mediante un modelo de regresión lineal para estudiar el efecto del tratamiento con respecto a los niveles de eosinófilos basales.

#### • Resultados

En total se aleatorizaron 496 pacientes. Los grupos de tratamiento (reslizumab 3,0 mg/kg y placebo) fueron similares en cuanto a edad (media 44,9 y 45,1 años). El 34% y el 45%, respectivamente, fueron mujeres.

Un porcentaje similar de pacientes había presentado una exacerbación asmática en los 12 meses previos a la aleatorización (40% y 41%, respectivamente).

Una pequeña proporción de pacientes presentaba unos valores basales de eosinófilos  $\geq 400$  células  $\mu\text{L}^{-1}$  (placebo:  $n=19/97$  (19,6%) y reslizumab:  $n=77/395$  (19,5%)).

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para la variable principal (reslizumab vs. placebo=68 mL; valor  $p=0,17$ ).

Asimismo, no hubo una interacción significativa respecto al recuento de eosinófilos en sangre y el cambio en el VEF<sub>1</sub> ( $p=0,24$ ), si bien se observó un efecto superior de reslizumab vs. placebo en los pacientes que presentaban recuentos iniciales de eosinófilos  $\geq 400$  células  $\mu\text{L}^{-1}$  (diferencia vs. placebo: 270 mL;  $p=0,0436$ ) en comparación a los que tenían niveles inferiores a 400 (diferencia vs. placebo 31 mL).

El análisis de las variables secundarias mostró pequeñas mejorías en comparación con placebo, superiores en el subgrupo que presentaba valores de eosinófilos en sangre  $\geq 400$  células  $\mu\text{L}^{-1}$ .

#### Estudio 3085 (n=1.052) (15)

Se trató de un estudio de extensión abierto cuyo objetivo principal fue evaluar la seguridad a largo plazo (hasta 24 meses) de reslizumab administrado a la dosis de 3,0 mg/kg, pero que evaluó también la eficacia a largo plazo, incluyendo un análisis del cambio con respecto a los valores iniciales en pruebas de la función pulmonar y otras medidas de control del asma, así como los niveles de eosinófilos en sangre. Se incluyeron 1.052 pacientes que habían completado los estudios 3081, 3082 o 3083, o bien que habían recibido al menos dos dosis en el estudio 3081. De ellos, 480 pacientes (46% del total) fueron tratados con reslizumab por primera vez (habían sido tratados con placebo en los estudios previos). Las medidas que evaluaron la función pulmonar se mantuvieron estables a lo largo del mismo, con respecto a los valores iniciales. Se apreciaron tendencias de mejoría en la función pulmonar y medidas de control del asma en los pacientes que no habían recibido reslizumab previamente. Del mismo modo, el tratamiento con reslizumab produjo un descenso en el recuento de eosinófilos en dichos pacientes, similares a los niveles alcanzados tras la administración de la primera dosis de reslizumab en los estudios de los que procedían.

#### **Seguridad**

Con los datos disponibles de seguridad, un total de 2.195 sujetos recibieron al menos una dosis de reslizumab. De ellos, 1.006 pacientes con asma fueron expuestos durante al menos 6 meses, 759 durante un periodo mínimo de un año y 237 durante más de 2 años (hasta un máximo de 3 años).

En general, el patrón de efectos adversos según frecuencia, gravedad, y relación con el tratamiento, fue similar entre los grupos que recibieron placebo y reslizumab a la dosis de 3,0 mg/kg de peso.

El número de pacientes con al menos un efecto adverso fue superior en el grupo placebo (81%) que en el grupo reslizumab (67%).

Los efectos adversos graves ocurrieron en un 7% en el grupo tratado con reslizumab y en un 10% en el grupo que recibió placebo. Estos incluyeron asma, neumonía, tos, sinusitis y gripe, todos ellos (salvo el asma, que se observó con una mayor frecuencia en el grupo que recibió placebo) con frecuencias comparables entre ambos grupos.

El efecto adverso comunicado con más frecuencia fue el aumento de los niveles sanguíneos de creatinina fosfoquinasa (CPK), si bien estos aumentos fueron transitorios y asintomáticos, sin que dieran lugar a interrupciones del tratamiento.

Los efectos adversos que dieron lugar a interrupción del tratamiento fueron similares en cuanto a incidencia entre ambos grupos de tratamiento (5%). Se observaron diferencias en cuanto a anafilaxia (3 pacientes en el grupo reslizumab vs. 0 en el grupo placebo) e incremento de la CPK en sangre (1 paciente en el grupo reslizumab vs. 0 en el grupo placebo).

#### *Reacciones anafilácticas*

Cinco pacientes en el grupo reslizumab (<1%) y ninguno en el grupo placebo experimentaron reacciones anafilácticas. Tres casos (0,19%) tuvieron una relación temporal con la perfusión y fueron observados durante la perfusión o en los 20 minutos siguientes y tras la administración de la segunda dosis, dando lugar a la discontinuación del tratamiento. Estos se resolvieron de manera completa con la terapia estándar y no tuvieron efecto residual. Los síntomas principales fueron, entre otros, afectación cutánea o mucosa, disnea, sibilancias, síntomas gastrointestinales y escalofríos.

#### *Mialgia*

Se comunicaron casos de mialgia en el 0,97% de los pacientes (10 pacientes de un total de 1.028) tratados con reslizumab a la dosis de 3 mg/kg de peso en comparación con 0,55% de los pacientes (4 de 730) en el grupo placebo.

#### *Neoplasias*

En el programa de desarrollo clínico, un total de 24 pacientes fueron diagnosticados de neoplasia maligna. De ellos, 9 casos ocurrieron en estudios controlados con placebo: 6 de 1.028 pacientes (0,6%) tratados con reslizumab en comparación con 2 de los 730 pacientes (0,3%) en el grupo placebo. Las 15 neoplasias restantes se comunicaron en 15 de 1.052 pacientes (1,4%) incluidos en el estudio de extensión abierto no controlado con reslizumab durante aproximadamente 2 años de seguimiento (estudio 3085) (15). Las neoplasias observadas fueron diversas en cuanto a su naturaleza, siendo improbable una relación causal con el tratamiento, por lo cual se ha considerado únicamente como un riesgo potencial a seguir post-autorización.

#### *Inmunogenicidad*

Se detectaron anticuerpos anti-reslizumab en 49 de los 1.014 pacientes (5%) que fueron tratados con reslizumab hasta 36 meses. Su presencia no se relacionó con reacciones de anafilaxia o hipersensibilidad. Tampoco hubo impacto aparente en la farmacocinética de reslizumab ni en la eficacia clínica (frecuencia de exacerbaciones o función pulmonar), lo que indica ausencia de actividad neutralizante.

## **DISCUSIÓN**

El tratamiento con reslizumab ha demostrado reducciones relativas estadísticamente significativas del 50% y 59% en la frecuencia anual de exacerbaciones clínicamente relevantes vs. placebo en los estudios pivotaes 3082 y 3083, respectivamente, que incluyeron pacientes con un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 400 células  $\mu\text{L}$ . En ambos casos, este descenso se debió a una disminución en la frecuencia de episodios que requirieron glucocorticoide, no apreciándose tales diferencias en las exacerbaciones más severas (aquellas que necesitaron visita a urgencias u hospitalización) (tablas 1 y 2).

En cuanto a la función pulmonar, se observaron mejorías estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en el VEF<sub>1</sub>, con diferencias respecto a los valores iniciales en comparación con placebo de 137 ml y de 93 ml a las 16 semanas en los estudios 3082 y 3083, respectivamente. Este efecto se mantuvo a lo largo de los mismos. Los resultados se mantuvieron a lo largo del tiempo, de acuerdo a los datos procedentes del estudio de extensión abierto (3085).

En el estudio 3084, que incluyó una población asmática no seleccionada respecto al recuento basal de eosinófilos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la función pulmonar respecto a placebo, si bien, se observó un efecto superior de reslizumab en la escasa proporción de pacientes que presentaban recuentos iniciales de eosinófilos superiores a 400 células/ $\mu\text{L}$ , lo que apoya que reslizumab sólo es efectivo en pacientes con el fenotipo de asma eosinofílica con niveles elevados de eosinófilos.

Se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en los síntomas y calidad de vida relacionados con el asma, evaluados a través de los cuestionarios ACQ y AQLQ, si bien estas no alcanzaron la diferencia mínima clínicamente relevante de 0,5 puntos (16,17), tanto en los estudios pivotaes como en los estudios 3081 y 3084.

Aproximadamente el 80% de los pacientes incluidos padecían asma grave, correspondiente a los escalones cuarto (69%) y quinto (11%) de la guía GINA (1). Un análisis integrado post-hoc de los estudios pivotaes demostró una reducción comparable en la frecuencia de exacerbaciones en este subgrupo (56%) con respecto a la población total (54%).

Asimismo, para la mayoría de las variables secundarias que evaluaron la función pulmonar y calidad de vida, los resultados fueron comparables a los obtenidos para la población total, con efectos del tratamiento numéricamente superiores.

Un segundo análisis post-hoc (9), considerando la población refractaria al tratamiento (mal controlados a pesar de GCI+LABA a dosis altas y/o necesidad de GCO durante al menos 6 meses), mostró un efecto clínicamente más relevante en la población refractaria (reducción del 59%) que en la no refractaria (reducción del 49%), siendo ésta la población diana incluida en la indicación autorizada (correspondiente con los escalones 5 y 6 de la guía GEMA) (4).

Con los datos disponibles, el perfil de seguridad de reslizumab es aceptable, siendo el efecto adverso más frecuente el incremento de los niveles de CPK en sangre y el más relevante la posibilidad de reacciones anafilácticas.

Hasta la fecha, el único principio activo autorizado específicamente para el tratamiento de esta patología era mepolizumab, indicado como tratamiento adicional en pacientes adultos con asma eosinofílica refractaria grave (7). Éste 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 (18).

En el caso de reslizumab, la indicación autorizada es el tratamiento del asma eosinofílica grave no controlada a pesar del tratamiento con dosis altas de GCI y otro fármaco para el control del asma. Aunque en los ensayos se incluyó una población en tratamiento con dosis medias-altas de GCI ( $\geq 440 \mu\text{g}$  de propionato de fluticasona o equivalente), la indicación ha sido restringida a pacientes que se encuentran mal controlados a pesar de dosis altas, considerando que, de acuerdo a las recomendaciones actuales, en aquéllos tratados con dosis medias pueden aumentarse las dosis de GCI antes de iniciar el tratamiento con reslizumab.

Al igual que mepolizumab, ha demostrado una reducción en las exacerbaciones clínicamente relevantes así como una mejoría en la función pulmonar, pero a diferencia de éste, no hay datos disponibles respecto a la reducción en el uso de GCO. Asimismo, es importante destacar que en los estudios pivotaes 3082 y 3083, tan sólo el 13,1% y 9,1% de los pacientes estaban siendo tratados con GCO, en comparación a un tercio de los pacientes reclutados en los estudios pivotaes presentados para mepolizumab (18).

La población diana, de acuerdo a la indicación autorizada, corresponde a aquella incluida en los escalones 5 y 6 de la guía GEMA, es decir, pacientes no controlados con dosis altas de GCI+LABA o dosis altas de GCI+LABA+tiotropio o ARLT o teofilina, con o sin GCO añadidos (4).

Tampoco existen comparaciones directas con mepolizumab, no pudiendo establecerse diferencias entre ambos, si bien en la elección del tratamiento debe tenerse en cuenta la ausencia de datos respecto al uso de GCO así como las limitaciones y complicaciones de la administración por vía intravenosa en comparación a la 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 (18,19). Actualmente no existen datos suficientes para la recomendación de un tratamiento u otro en esta subpoblación (20).

## CONCLUSIÓN

Reslizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que, administrado mediante perfusión intravenosa, en pacientes adultos con asma eosinofílica grave no controlada a pesar de tratamiento con dosis altas de GCI+LABA y/o GCO, ha demostrado un efecto relevante en comparación con placebo en la reducción de exacerbaciones y mejorías significativas de la función pulmonar en pacientes con niveles basales de eosinófilos elevados.

En ausencia de comparaciones directas, no puede establecerse si existen o no diferencias con respecto a mepolizumab, el otro principio activo autorizado específicamente para esta patología, presentando como limitaciones frente a mepolizumab subcutáneo la necesidad de administración por vía intravenosa, así como la ausencia de datos que avalen un efecto en la reducción del uso de GCO que sí están disponibles para mepolizumab. Estas limitaciones deberán tenerse en cuenta a la hora de seleccionar el tratamiento.

Dado que reslizumab y mepolizumab comparten mecanismo de acción (inhibidores de la IL-5), no se recomienda su administración concomitante, no existiendo tampoco datos de uso de modo secuencial.

Por todo ello, reslizumab, al igual que mepolizumab, debe considerarse una última línea de tratamiento en pacientes con asma eosinofílica grave no controlada a pesar del tratamiento recomendado por las guías actuales, y cuyo fenotipo eosinofílico haya sido caracterizado adecuadamente.

En pacientes con asma grave no controlada que presentan a la vez signos y síntomas compatibles con el fenotipo de asma alérgica persistente mediada por IgE y con el fenotipo eosinofílico, tanto el reslizumab como el mepolizumab (inhibidores de la IL-5) podrían considerarse como alternativa al omalizumab (anticuerpo monoclonal anti-IgE).

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

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

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

*En pacientes con asma eosinofílica grave y refractaria con niveles de eosinófilos menores de 400 células/microlitro, reslizumab no ha demostrado ser superior a placebo en cuanto a mejora de la función pulmonar, lo que apoya que reslizumab sólo es efectivo en pacientes con el fenotipo de asma eosinofílica con niveles elevados de eosinófilos.*

*En pacientes con asma eosinofílica, que sea además mediada por IgE, candidatos a recibir inhibidores de IL-5 u omalizumab, la selección tendrá en cuenta criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2016. Disponible en: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) [Acceso 25/08/2016].
2. Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Estudio Europeo del Asma. Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. Med Clin. 1996;106:761-7.
3. Aguinaga O, I, Arnedo PA, Bellido J, Guillen GF, Suarez Varela MM. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en niños de 13-14 años de 9 poblaciones españolas. Grupo Español del Estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). Med Clin (Barc). 1999;112:171-5.
4. GEMA 4.1. Guía española para el manejo del asma. Disponible en: <http://www.gemasma.com> [Acceso 25/08/2016].
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 Invest Allergol Clin Immunol 2011;21:466-71.
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 25/08/2016].



8. Ficha técnica autorizada de Cinquaero (reslizumab). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicine/human/medicines/003912/human\\_med\\_002012.jsp&mid=WCOB01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicine/human/medicines/003912/human_med_002012.jsp&mid=WCOB01ac058001d124) [Acceso 08/11/2016].
9. EPAR de Cinquaero (reslizumab). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicine/human/medicines/003912/human\\_med\\_002012.jsp&mid=WCOB01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicine/human/medicines/003912/human_med_002012.jsp&mid=WCOB01ac058001d124) [Acceso 08/11/2016].
10. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, 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* 2015;3:355–66.
11. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP/EWP/2922/01 Rev.1. 22 October 2015. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/12/WC500198877.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/12/WC500198877.pdf). [Acceso 25/08/2016].
12. American Thoracic Society. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2341–51.
13. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, et al. A randomized phase 3 study of the efficacy and safety of reslizumab in subjects with asthma with elevated eosinophils. *Eur Respir J*. 2014;44(Suppl 58):P299.
14. Corren J, Weinstein S, Janka L, et al. A randomized phase 3 study of reslizumab efficacy in relation to blood eosinophil levels in patients with moderate to severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;44(Suppl 58):4673.
15. Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Reslizumab (3.0 mg/kg) as Treatment for Patients (12 Through 75 Years of Age) With Eosinophilic Asthma (NCT01290887). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov> [Acceso 25/08/2016].
16. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14: 902-7.
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. (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 25/08/2016].
19. 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 08/11/2016].
20. 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 08/11/2016].

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

**Comunidad Autónoma de Canarias**

**Comunidad Autónoma de Castilla La Mancha**

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 Farmacología Clínica y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.