

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-257/V1/22032024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tezepelumab (Tezspire®) en asma grave no controlada

Fecha de publicación: 22 de marzo de 2024

Fecha de corrección de erratas: 06 de febrero de 2025

Índice

Introducción.....	1
Tezepelumab (Tezspire®).....	2
Farmacología.....	3
Eficacia (6,13,14,15).....	3
Resultados.....	4
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	10
Seguridad (13,14,15).....	11
Valoración del beneficio clínico (13).....	13
Discusión.....	14
Conclusión.....	15
Grupo de expertos.....	17
Anexo.....	18

Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias en la que intervienen diversas células y mediadores celulares, que se asocia a una hiperrespuesta bronquial produciendo episodios recurrentes de sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, particularmente por la noche o de madrugada. Estos episodios se asocian con una obstrucción variable al flujo aéreo pulmonar que a menudo es reversible por la acción medicamentosa o espontáneamente(1). En España afecta a más del 10% de los niños, y entre el 4-7% de los adultos (2).

El objetivo actual 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 e individualizarse según el nivel de control, siendo necesaria una evaluación periódica del paciente en base a los criterios establecidos de respuesta para 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 β 2 de larga duración (LABA), pudiendo asociarse un anticolinérgico de larga duración (LAMA) y/o un antagonista de los receptores de leucotrienos (LTRA) y/o



administrar corticoides orales (CSO)(1,3). No obstante, el uso prolongado de CSO suele asociarse con efectos adversos, en ocasiones graves.

Se denomina asma grave no controlada (AGNC) a la enfermedad asmática que persiste mal controlada a pesar de recibir tratamiento en el último año con una combinación de GCI a dosis elevadas junto con un LABA y LAMA, o bien requiera glucocorticoides sistémicos (GCS) de mantenimiento (tratamiento con duración de 6 meses al año independientemente de la dosis, o dosis acumulada > 1 g de prednisona o equivalente, independientemente de la duración). La falta de control se objetiva mediante cualquiera de las siguientes características (3):

- Inadecuado control de los síntomas: test de control del asma (ACT) <20 o cuestionario de control del asma (ACQ) >1,5.
- Exacerbaciones graves frecuentes: ≥ 2 exacerbaciones graves o haber recibido ≥ 2 ciclos de CSO de ≥ 3 días cada uno en el año anterior.
- ≥ 1 hospitalización por exacerbación grave, ingreso en la unidad de cuidados intensivos o ventilación mecánica en el año anterior.
- Limitación crónica al flujo aéreo: volumen espiratorio en el primer segundo (FEV1) <80% post-broncodilatador.

En nuestro medio, la prevalencia de pacientes con AGNC es aproximadamente del 3,9% del total de la población asmática (4).

En aproximadamente la mitad de los casos de asma grave, el proceso inflamatorio principal es la inflamación tipo 2, caracterizada por la liberación de las interleucinas 4 (IL-4), 5 (IL-5) y 13 (IL-13), y se suele asociar a los fenotipos eosinofílico y alérgico. La inflamación de tipo 2 se define como eosinofilia > 150 células/ μ l y/o Fracción exhalada de Oxido Nítrico (FeNO) ≥ 20 partes por billón (ppb), entre otros criterios. Niveles elevados de estos marcadores de inflamación de tipo 2 se correlacionan con un mayor riesgo de exacerbaciones asmáticas (1). Por otro lado, la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) es una proteína que desempeña un papel clave en la inflamación de las vías respiratorias que causa los signos y síntomas del asma (4, 5, 6).

Actualmente están autorizados tres anticuerpos monoclonales (MABs) que bloquean la interleucina 5 (IL-5) como tratamiento adicional en pacientes adultos con AGNC eosinofílica: mepolizumab (Nucala®)(7), benralizumab (Fasenra®)(8), ambos de administración por vía subcutánea y reslizumab (Cinqaero®)(9) de administración en perfusión intravenosa. Omalizumab (Xolair®) (10) de administración subcutánea, se une específicamente a IgE, está autorizado como tratamiento adicional en asma persistente grave alérgica mediada por IgE. Dupilumab es un MAB recombinante de administración subcutánea que inhibe la señalización de la interleucina 4 (IL-4) y la interleucina 13 (IL-13), autorizado como tratamiento de mantenimiento adicional en asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado (11).

A pesar de las opciones terapéuticas disponibles, se estima que un 37% de los pacientes no responden, o no son candidatos para los biológicos autorizados y continúan con exacerbaciones (12). Por lo tanto, existe la necesidad de nuevas formas de abordaje del asma grave en pacientes con cualquier fenotipo e independientemente de los niveles de biomarcadores específicos, para poder lograr un control adecuado (13).

Tezepelumab (Tezspire®)

Tezepelumab está indicado como tratamiento de mantenimiento adicional en adultos y adolescentes a partir de 12 años con asma grave que no están adecuadamente controlados a pesar de la administración de corticosteroides inhalados a dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento (6,13).

La forma farmacéutica es una solución inyectable, contenida en una jeringa o pluma precargada. Cada jeringa o pluma contiene 210 mg de tezepelumab en 1,91 ml (110 mg/ml). La posología recomendada es de 210 mg administrados por vía subcutánea cada 4 semanas (6).

Se trata de un tratamiento de mantenimiento, por lo que no se debe utilizar para tratar las exacerbaciones agudas del asma.

Tezepelumab no requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada, insuficiencia renal o hepática (6).

Farmacología

Tezepelumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la TSLP impidiendo la interacción con su receptor heterodimérico.

En el asma, tanto los desencadenantes alérgicos como los no alérgicos inducen la producción de TSLP. El bloqueo de TSLP con tezepelumab reduce un amplio espectro de biomarcadores y citoquinas asociados con la inflamación de las vías respiratorias (p. ej. eosinófilos en sangre, eosinófilos de la submucosa de las vías respiratorias, IgE, FeNO, IL-5 e IL-13). Sin embargo, el mecanismo de acción de tezepelumab en asma no se ha establecido definitivamente (6).

La biodisponibilidad tras su administración por vía subcutánea es del 77% y la concentración máxima en suero se alcanza a los 3-10 días (tmax) (6,13).

Eficacia (6,13,14,15)

La eficacia de tezepelumab fue evaluada en tres estudios principales. Dos de ellos fueron estudios de exacerbaciones del asma (PATHWAY y NAVIGATOR) y uno de ellos fue un estudio de soporte de reducción de dosis de CSO (SOURCE).

Los estudios sobre exacerbaciones del asma (PATHWAY y NAVIGATOR), son ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos y multicéntricos, de 52 semanas de duración y en los que participaron un total de 1.609 pacientes de edad ≥ 12 años (13). Los pacientes se reclutaron sin requerir un nivel inicial mínimo de eosinófilos en sangre u otros biomarcadores inflamatorios (p. ej., FeNO o IgE) (6).

PATHWAY fue un ensayo fase 2b de búsqueda de dosis, que incluyó 550 pacientes. Se evaluó la eficacia de tres posologías de tezepelumab en pacientes adultos (entre 18 y 75 años) con asma grave no controlada. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) a recibir 70 mg cada 4 semanas (C4S), 210 mg C4S, 280 mg cada 2 semanas (C2S), o placebo C2S durante 52 semanas (13, 15). La variable principal fue la tasa anualizada de exacerbaciones asmáticas graves (AAER, por sus siglas en inglés). Entre las variables secundarias, se incluyó la determinación de la AAER en subgrupos preespecificados según los niveles de eosinófilos en sangre, estado de células Th2, FeNO, periostina en sangre, FEV1 post-broncodilatador, asma alérgica o no, así como otras medidas de la función pulmonar, uso de medicación y calidad de vida (13, 15).

NAVIGATOR (estudio pivotal) fue un estudio fase III que incluyó 1.059 pacientes tratados (1.061 pacientes aleatorizados). Se evaluó tezepelumab en comparación con placebo en 82 pacientes adolescentes (entre 12 y 17 años) y 977 pacientes adultos. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir 210 mg de tezepelumab o placebo C4S durante un periodo de 52 semanas. La variable principal fue la AAER. Entre las variables secundarias, se incluyeron otras medidas de función pulmonar, control de síntomas y calidad de vida (13, 14).

En ambos estudios se incluyeron pacientes que a nivel basal presentaran asma no controlada (ACQ-6 $\geq 1,5$) y función pulmonar reducida (FEV1 pre-broncodilatador $< 80\%$ en adultos y $< 90\%$ en adolescentes), que hubieran recibido tratamiento de mantenimiento con un GCI en dosis media a alta y al menos una terapia adicional de control del asma con o sin corticosteroides orales (OCS), y que hubiesen presentado dos o más exacerbaciones que requirieran tratamiento con corticosteroides orales o sistémicos o que resultaran en hospitalización en los últimos 12 meses (6, 13).

La dosis alta de GCI se definió como > 500 mcg de propionato de fluticasona o equivalente al día. La dosis media de ICS se definió como > 250 a 500 mcg de propionato de fluticasona o equivalente al día en PATHWAY y como 500 mcg de propionato de fluticasona o equivalente al día en NAVIGATOR.

Los pacientes continuaron el tratamiento de base para el asma durante la duración de los ensayos. En el estudio NAVIGATOR, el protocolo permitía la utilización de medicación de rescate con agonistas beta2 adrenérgicos de acción corta (SABA) únicamente como tratamiento de urgencia durante la exacerbación (13, 14).

SOURCE fue un estudio de soporte fase III de reducción de dosis de CSO en el que se incluyeron 150 pacientes (a partir de 18 años) con asma grave dependientes de CSO diariamente. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir 210 mg de tezepelumab o placebo C4S durante 48 semanas. El objetivo principal del estudio fue evaluar el efecto de tezepelumab comparado con placebo en la reducción de la dosis de mantenimiento de CSO en pacientes con asma que requieren tratamiento crónico con CSO junto con GCI en dosis altas y un LABA. La variable primaria del estudio fue el porcentaje de reducción en la dosis diaria basal de CSO a las 48 semanas sin pérdida de control del asma. Esta variable primaria resultó ser numéricamente mayor con tezepelumab frente a placebo, pero no estadísticamente significativa. En cuanto a las variables secundarias, todas estuvieron relacionadas con el impacto sobre las exacerbaciones: AAER, tiempo hasta la primera exacerbación, AAER asociada a visita a urgencias u hospitalización y proporción de pacientes que no experimentaron exacerbaciones. Estas variables tampoco presentaron diferencias estadísticamente significativas (13).

Resultados

Las características demográficas y basales de los pacientes incluidos en los dos estudios principales (NAVIGATOR Y PATHWAY) (6, 13) se detallan a continuación en la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas y basales de los pacientes.

Parámetro	PATHWAY N=550	NAVIGATOR N=1059
Edad media (años) (DE)	52 (12)	50 (16)
Mujer (%)	66	64
Raza blanca (%)	92	62
Duración media del asma (años) (DE)	17 (12)	22 (16)
Nunca ha fumado (%)	81	80
Uso de GCI en dosis alta (%)	49,5	75,1
Uso de GCI en dosis media (%)	50,5	24,8
Uso de CSO (%)	9,3	9,4

Parámetro	PATHWAY N=550	NAVIGATOR N=1059
Número medio de exacerbaciones en el año anterior (DE)	2,4 (1,2)	2,8 (1,4)
Valor medio del FEV ₁ basal pronosticado % (DE)	60 (13)	63 (18)
Valor medio del FEV ₁ antes del broncodilatador (I) (DE)	1,9 (0,6)	1,8 (0,7)
Reversibilidad media del FEV ₁ después del broncodilatador (%) (DE)	23 (20)	15 (15)
Recuento medio de eosinófilos en sangre (células/ μ l) (DE)	371 (353)	340 (403)
Recuento medio de eosinófilos \geq 150 células/ μ l (% pacientes)	76	74
Estado alérgico positivo (%) (a)	46	64
FeNO medio (ppb) (DE)	35 (39)	44 (41)
FeNO \geq 25 ppb (% pacientes)	44	59
Puntuación ACQ-6 media (DE)	2,7 (0,8)	2,8 (0,8)
Recuento de eosinófilos \geq 150 células/ μ l y FeNO \geq 25 ppb (% pacientes)	38	47

a. Estado alérgico positivo según se define por un resultado positivo de IgE sérica específica para cualquier aeroalérgeno perenne en el panel FEIA.

ACQ-6 = Cuestionario de Control del Asma; DE = desviación estándar; FeNO = fracción de óxido nítrico exhalada; FEV₁ = volumen espiratorio forzado en el primer segundo; GCI = glucocorticoide inhalado.

Asimismo, en relación al estudio NAVIGATOR, el 99% recibían tratamiento de mantenimiento adicional con LABA, el 24,5% con LAMA y el 37,6% con LTRA, añadidos a los GCI (13, 14) (Tabla 2). Las combinaciones más frecuentes fueron la de LABA+LTRA+ICS (24,8%), LABA+LAMA+LTRA+ICS (12,5%) y LABA+LAMA+ICS (11,8%).

Tabla 2. Tratamiento adicional de control del asma añadido a los GCI de los pacientes (NAVIGATOR) (13, 14)

Parámetro	Tezepelumab 210 mg C4S (N=528)	Placebo (N=531)	Total (N=1059)
Total con LABA, n (%)	524 (99,2)	522 (98,3)	1046 (98,8)
Solo LABA, n (%)	259 (49,1)	267 (50,3)	526 (49,7)
LABA+LAMA, n (%)	59 (11,2)	66 (12,4)	125 (11,8)
LABA+ LTRA (%)	133 (25,2)	130 (24,5)	263 (24,8)
LABA+LAMA+LTRA, n (%)	73 (13,8)	59 (11,1)	132 (12,5)
Total con LAMA, n (%)	133 (25,2)	126	259 (24,5)
Solo LAMA, n (%)	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,2)
LABA y LAMA, n (%)	59 (11,2)	66 (12,4)	125 (11,8)
LABA, LAMA y LTRA, n (%)	73 (13,8)	59 (11,1)	132 (12,5)
Total LTRA, n (%)	206 (39,0)	192 (36,2)	398 (37,6)
Solo LTRA, n (%)	0 (0,0)	3 (0,6)	3 (0,3)
LABA+ LTRA (%)	133 (25,2)	130 (24,5)	263 (24,8)
LABA, LAMA y LTRA, n (%)	73 (13,8)	59 (11,1)	132 (12,5)

LABA = agonistas beta-2 de larga duración; LAMA = anticolinérgicos de larga duración; LTRA = antagonista de los receptores de leucotrienos.

Exacerbaciones graves

En la población global, los pacientes de PATHWAY y NAVIGATOR que recibieron tezepelumab presentaron reducciones significativas en la tasa anualizada de exacerbaciones graves del asma en comparación con el placebo (tablas 3 y 4) (13, 14, 15). Las exacerbaciones asmáticas graves se definieron como un empeoramiento del asma que precisó el uso o

aumento de corticosteroides orales o sistémicos durante al menos 3 días o una dosis única inyectable de corticosteroides, y/o visitas al servicio de urgencias que requerían el uso de corticosteroides orales o sistémicos y/u hospitalización. En PATHWAY y NAVIGATOR, las exacerbaciones asmáticas graves que requirieron visitas a urgencias y/u hospitalización se redujeron en un 85% y un 79% con tezepelumab 210 mg subcutáneo C4S, respectivamente (13).

En el estudio pivotal NAVIGATOR, la AAER durante el periodo de tratamiento de 52 semanas se redujo en un 56% en comparación con el placebo. Estos resultados se consideraron estadísticamente significativos y clínicamente relevantes. En este estudio los pacientes con mayor número de eosinófilos y FeNO al inicio del estudio mostraron una mayor reducción de las exacerbaciones graves (13).

En el estudio PATHWAY se cumplió el criterio principal de valoración de la AAER medida a las 52 semanas. En la población por intención de tratar (ITT), se observó una reducción de la tasa anualizada de exacerbaciones del asma (AERR, por sus siglas en inglés) estadísticamente significativa del 62%, 71% y 66% para los grupos de tezepelumab de 70 mg C4S, 210 mg C4S y 280 mg C2S, respectivamente, en comparación con el placebo ($p < 0,001$) durante el período de tratamiento de 52 semanas (13).

Tabla 3. Resultados de la variable principal del estudio NAVIGATOR en la población global: Tasa anualizada de exacerbaciones graves del asma en 52 semanas.

Tasa anualizada de exacerbaciones graves del asma	Tezepelumab (N=528)	Placebo (N=531)
Tasa	0,93	2,10
Razón de la tasa (IC 95%)	0,44 (0,37 a 0,53)	
p-valor	<0,001	
Reducción absoluta del riesgo (reducción nº exacerbaciones/paciente/año)	1,17	

IC, intervalo de confianza

Tabla 4. Resultados de la variable principal del estudio PATHWAY en la población global: Tasa anualizada de exacerbaciones graves del asma en 52 semanas.

Tasa anualizada de exacerbaciones graves del asma	Tezepelumab 210 mg (N=137)	Placebo (N=138)
Tasa	0,20	0,72
Razón de la tasa (IC 95%)	0,29 (0,16 a 0,51)	
p-valor	<0,001	
Reducción absoluta del riesgo (reducción nº exacerbaciones/paciente/año)	0,52	

IC, intervalo de confianza

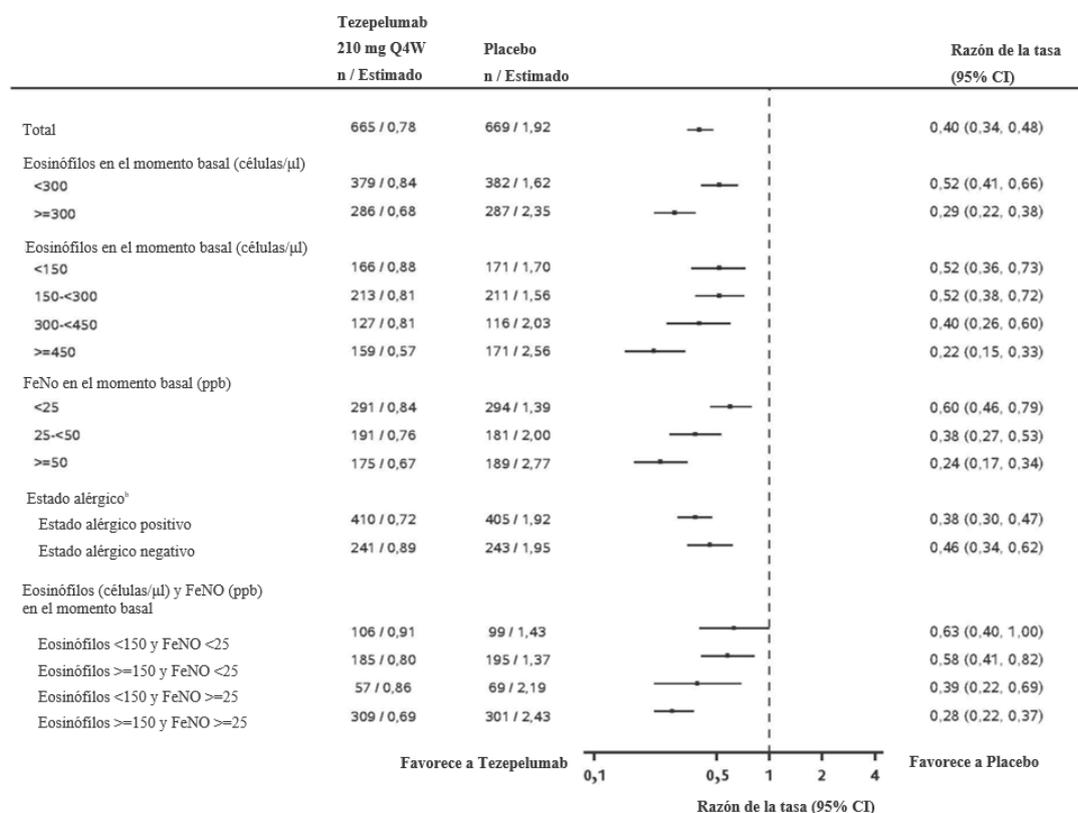
En términos absolutos, en el estudio NAVIGATOR se observa una disminución de 1,17 exacerbaciones por paciente y año (reducción de 117 exacerbaciones por cada 100 pacientes en un año), mientras que en el estudio PATHWAY se observa una disminución de 0,52 exacerbaciones por paciente y año (reducción de 52 exacerbaciones por cada 100 pacientes en un año).

En NAVIGATOR, tezepelumab demostró una reducción en la AAER independientemente de los niveles iniciales de eosinófilos en sangre, FeNO, así como del estado alérgico. En PATHWAY se observaron resultados similares. En NAVIGATOR, la reducción en la AAER fue más alta cuanto mayor era el recuento de eosinófilos en sangre y los valores de FeNO en el momento basal. En pacientes con recuento de eosinófilos en sangre ≥ 150 células/ μl y FeNO ≥ 25 ppb en el momento basal la razón de tasas fue de 0,30 [95% CI: 0,23, 0,40], mientras que en pacientes con recuento de eosinófilos en sangre < 150 células/ μl y FeNO < 25 ppb en el momento basal la razón de tasas fue de 0,79 [95% CI: 0,48, 1,28], sin alcanzar significación estadística (13).

El estudio PATHWAY mostró un mayor efecto en los pacientes con dosis más altas de GCI basales y en los pacientes con eosinófilos < 300 células/ μl .

En la figura 1 se representan los datos agrupados de los estudios NAVIGATOR y PATHWAY en relación a la tasa anualizada de exacerbaciones asmáticas.

Figura 1. Razón de la tasa anualizada de exacerbaciones asmáticas a lo largo de 52 semanas a través de diferentes biomarcadores de referencia para el conjunto de análisis completo (NAVIGATOR y PATHWAY agrupados) (a)



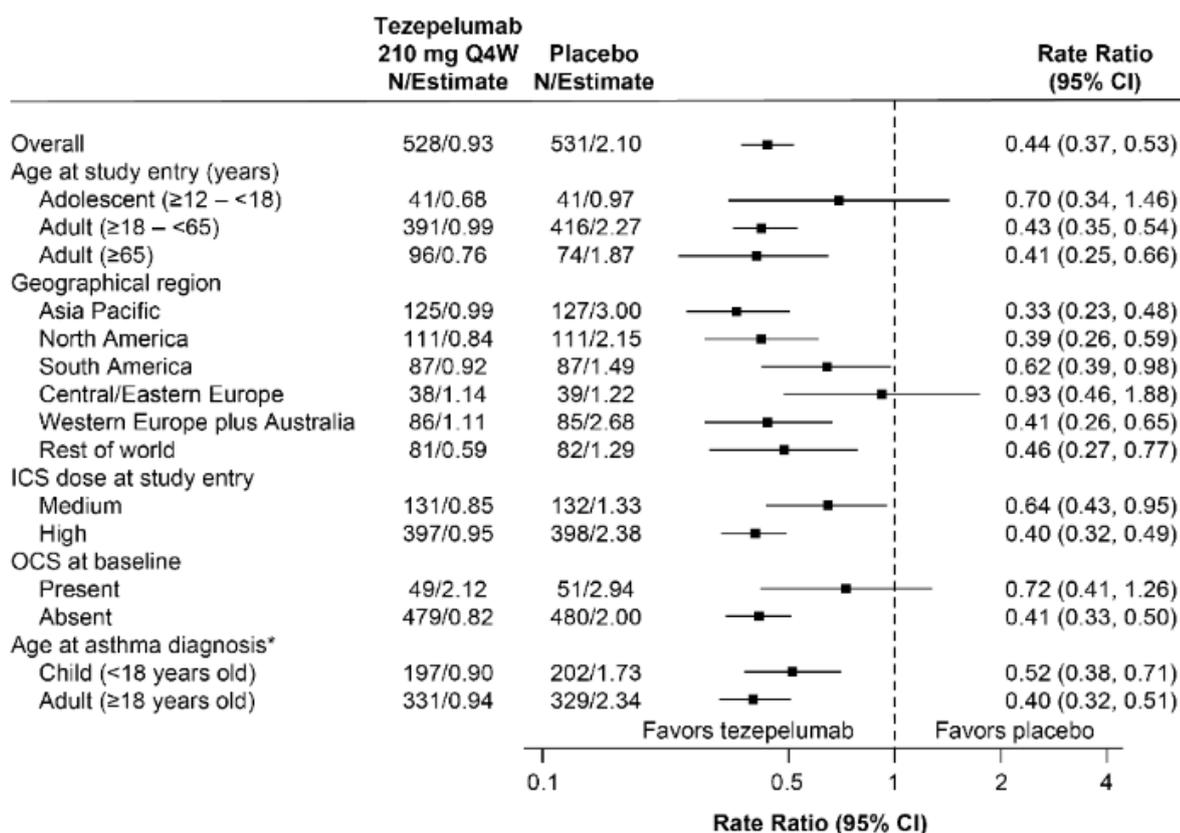
a. Tiempo de riesgo definido como la duración total de tiempo en la que puede ocurrir una nueva exacerbación (por ejemplo, tiempo total de seguimiento menos tiempo que dura la exacerbación y 7 días después).

b. Estado alérgico definido por un resultado de IgE en suero específico para cualquier aeroalérgeno perenne en el panel FEIA.

El análisis de subgrupos de los datos agrupados de ambos estudios, sugiere que el tamaño del efecto fue menor en pacientes con recuento de eosinófilos en sangre < 150 células/ μ l y FeNO < 25 ppb (RR = 0,63; 0,91 vs 1,43 exacerbaciones graves por paciente-año) (Figura 1), con una RAR de 52 exacerbaciones por cada 100 pacientes/año, mientras que en los pacientes con recuento de eosinófilos en sangre \geq 150 células/ μ l y FeNO \geq 25 ppb el efecto fue mayor (RR = 0,28; 0,69 vs. 2,43 exacerbaciones graves por paciente-año) (Figura 1), con una RAR de 174 exacerbaciones por cada 100 pacientes/año.

En la figura 2 se representan los análisis de subgrupos por características basales del estudio NAVIGATOR en relación a la tasa anualizada de exacerbaciones asmáticas. En general, los resultados fueron consistentemente a favor de tezepelumab en los diversos subgrupos analizados, aunque en algunos subgrupos con escaso tamaño muestral (adolescentes, pacientes reclutados en Europa central/este, corticoides orales basales) los intervalos de confianza fueron muy amplios. Como dato relevante, el efecto frente a placebo tendió a ser mayor en pacientes que recibían basalmente dosis altas de GCI (RR = 0,40; 0,95 vs. 2,38 exacerbaciones paciente-año; RAR = -1,43; 143 exacerbaciones menos por 100 pacientes/año) que en los que estaban en tratamiento con dosis medias de GCI en la entrada al estudio (RR = 0,64; 0,85 vs. 1,33 exacerbaciones paciente-año; RAR = -0,48; 48 exacerbaciones menos por 100 pacientes/año).

Figura 2. Análisis de subgrupos de la tasa anualizada de exacerbaciones graves del asma de acuerdo a características basales (NAVIGATOR) (14)



CI = intervalo de confianza; Q4W = cada 4 semanas; ICS = glucocorticoides inhalados (GCI); OCS = glucocorticoides orales.

*Análisis post-hoc.

Función pulmonar

La variación con respecto al momento basal del FEV1 pre-broncodilatador se evaluó como variable secundaria en NAVIGATOR. Tezepelumab proporcionó mejoras clínicamente significativas en la variación media con respecto al momento basal del FEV1 en comparación con placebo, durante el período de tratamiento de 52 semanas (13, 14).

En el estudio PATHWAY, desde el inicio se observaron aumentos clínicamente significativos del FEV1 pre-broncodilatador basal para los tres grupos de dosis de tezepelumab en comparación con el placebo ($p < 0,05$). El porcentaje de mejora fue más alto para la dosis de 280 mg C2S (10,44%), seguido de la dosis de 210 mg C4S (9,5%) y la de 70 mg C4S (8,3%) (13).

Calidad de vida

Las variaciones con respecto al momento basal del ACQ-6, Cuestionario Normalizado de Calidad de Vida relacionada con el asma para los mayores de 12 años [AQLQ(S)+12] y las puntuaciones medias semanales del Diario de Síntomas de Asma (ASD) se evaluaron como variables secundarias en NAVIGATOR (13, 14). La gravedad de sibilancias, falta de aire, tos y opresión en el pecho se evaluaron dos veces al día (por la mañana y por la noche). El despertar nocturno y la actividad se evaluaron a diario. La puntuación total de ASD se calculó como la media de 10 ítems. Las mejoras en el ACQ-6 y el AQLQ(S)+12 se observaron ya a las 2 semanas y a las 4 semanas de la administración de tezepelumab, respectivamente, y se mantuvieron hasta la semana 52 en ambos ensayos.

En los análisis de respondedores se observó que una mayor proporción de pacientes en el grupo de tezepelumab lograron mejoras clínicamente significativas en AQLQ, ACQ-6 y ASD en comparación con el placebo (13).

Eficacia en subgrupos de edad

De los 665 pacientes con asma que recibieron 210 mg de tezepelumab subcutáneo C4S en PATHWAY y NAVIGATOR, un total de 119 pacientes tenían ≥ 65 años, de los cuales 32 pacientes tenían ≥ 75 años. La eficacia en estos grupos de edad fue similar a la de la población general del estudio en NAVIGATOR. PATHWAY no incluyó un número suficiente de pacientes de ≥ 65 años para determinar la eficacia en este grupo de edad. La seguridad en estos grupos de edad fue similar a la de la población general del estudio (13).

Un total de 82 adolescentes de 12 a 17 años con asma grave no controlada fueron reclutados en NAVIGATOR y recibieron tratamiento con tezepelumab ($n = 41$) o placebo ($n = 41$). De los 41 adolescentes que recibieron tratamiento con tezepelumab, 15 recibían dosis altas de ICS al inicio. En los pacientes adolescentes del estudio no se alcanzaron resultados estadísticamente significativos, y el efecto del tratamiento fue menor en comparación con la población general. Las respuestas farmacodinámicas en adolescentes fueron generalmente similares a las de la población general del estudio (13).

Inmunogenicidad

En NAVIGATOR, se detectaron anticuerpos anti-fármaco (ADA) en cualquier momento en 26 (4,9%) de 527 pacientes que recibieron tezepelumab en el régimen posológico recomendado durante el período de 52 semanas del estudio. De estos 26 pacientes, 10 pacientes (1,9% de los pacientes tratados con tezepelumab) desarrollaron ADA emergente del tratamiento y 1 paciente (0,2% de los pacientes tratados con tezepelumab) desarrolló anticuerpos neutralizantes. Los títulos de ADA fueron generalmente bajos y a menudo transitorios. No se ha observado evidencia del impacto de ADA en la farmacocinética, farmacodinámica, eficacia o seguridad (13).

Limitaciones, validez y utilidad práctica

El estudio pivotal NAVIGATOR, incluyó pacientes con asma grave y mal control de síntomas (ACQ-6 $\geq 1,5$), todos ellos situados al menos en el escalón 4 de la guía GINA (1), es decir, en tratamiento con GCI a dosis media-alta además de un tratamiento adicional de control con o sin CSO. Todos los pacientes incluidos debían haber tenido al menos dos exacerbaciones del asma requiriendo tratamiento con corticoides sistémicos o visita al servicio de urgencias u hospitalización en el año anterior. Este estudio incluyó pacientes independientemente de los niveles basales de

eosinófilos en sangre y FeNO y además, incluyó pacientes con valores bajos, con <150 células/ μl y <25 ppb, respectivamente. Adicionalmente, el diseño del estudio no permitiría diferenciar claramente la eficacia del tratamiento en fenotipo inflamatorio (T2) del fenotipo no inflamatorio (no T2), al no haberse estratificado los pacientes de acuerdo a esta clasificación. Por otro lado, en el análisis de subgrupos, el punto de corte del FeNO en 25 ppb es superior al punto de corte especificado en la definición de fenotipo no T2 (FeNO < 20 ppb).

La variable principal del estudio pivotal fue la tasa anualizada de exacerbaciones asmáticas graves durante el período de tratamiento de 52 semanas. Esto se encuentra en consonancia con lo establecido en la “Guía sobre investigación clínica de medicamentos para el tratamiento del asma” del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos (CHMP), en la que las exacerbaciones se consideran la variable más adecuada para un nuevo tratamiento de control del asma. Respecto a las variables secundarias principales, son aceptables ya que se consideran las variables estándar para la evaluación del tratamiento del asma crónico. Por otro lado, la definición de exacerbaciones graves del asma del estudio estaba en línea con lo definido en la guía del asma del CHMP (16), por lo que también se considera aceptable.

Cabe destacar que el estudio NAVIGATOR solo incluyó pacientes en el límite superior del rango de dosis media de GCI (500 mcg de propionato de fluticasona o equivalente), suponiendo esto una limitación a la hora de extrapolar esos resultados a los del rango completo de dosis media de GCI. Asimismo, la dosis media solo se utilizó en el 24,8% de los pacientes incluidos en el estudio (Tabla 1), y el efecto en pacientes que estaban con dosis medias de GCI básicamente tendió a ser menor en comparación con los que recibían dosis altas de GCI (Figura 2), probablemente debido a una menor gravedad del asma en los primeros. En vista de los datos limitados que respaldan el uso de tezepelumab en pacientes que reciben dosis medias de GCI, la indicación se restringió a pacientes que reciben dosis altas de GCI.

En el subgrupo de adolescentes, el efecto tendió a ser menor en comparación con la población general (Figura 2). Además, el número de adolescentes que recibían dosis altas de GCI al inicio del estudio fue pequeño. No obstante, se trata de un subgrupo con escaso tamaño muestral y el estudio no fue diseñado para mostrar diferencias significativas en subgrupos por edad. Se consideró que no había motivo fisiopatológico para concluir que el efecto de tezepelumab pueda diferir respecto a la población adulta, y que por tanto, los datos en adultos eran extrapolables a la población adolescente.

Los resultados en eficacia del subgrupo de pacientes con niveles basales de eosinófilos en sangre bajos (<300 células/ μl) y valores de FeNO <25 ppb mostraron una reducción de la AAER clínicamente significativa, aunque debe tenerse en cuenta que la magnitud del beneficio en la reducción de la AAER con tezepelumab se vio incrementada a medida que se incrementaban los niveles de eosinófilos y FeNO (Figura 1).

En relación a la variable primaria del estudio de soporte SOURCE (porcentaje de reducción en la dosis diaria basal de CSO a las 48 semanas sin pérdida de control del asma) se observó un resultado numéricamente mayor con tezepelumab frente a placebo, si bien, el resultado no fue estadísticamente significativo (13).

Seguridad (13, 14, 15)

La evaluación de los datos para caracterizar el perfil de seguridad de tezepelumab se ha centrado en el análisis de los datos agrupados de acontecimientos adversos (AA) de los estudios principales de exacerbación del asma, NAVIGATOR y PATHWAY, para los grupos de tezepelumab 210 mg C4S y placebo.

El perfil de seguridad se ha evaluado en 1.334 pacientes con asma grave no controlados incluidos en los estudios NAVIGATOR y PATHWAY, de los cuales 665 recibieron al menos una dosis de 210 mg de tezepelumab. De este grupo, 635 pacientes (95,5%) fueron tratados con tezepelumab durante ≥ 20 semanas y 615 pacientes (92,5%) durante ≥ 48 semanas. La duración media del tratamiento del grupo de tezepelumab fue de aproximadamente 350 días. El

porcentaje global de pacientes que experimentaron algún AA fue similar en el grupo de tezepelumab y en el grupo placebo (74,6 % vs. 76,5 %, respectivamente) (13).

Los AAs más frecuentes fueron: nasofaringitis, infección de las vías respiratorias altas, dolor de cabeza y empeoramiento del asma. Todos ellos ocurrieron con la misma frecuencia en ambos grupos de tratamiento, a excepción del asma, que tuvo una menor incidencia en el grupo de tezepelumab (7,4%) en comparación con el grupo placebo (15,7%) (13, 14, 15). En general, se observaron resultados similares en el estudio SOURCE.

Las reacciones adversas (RA) más frecuentes fueron dolor de cabeza, eritema en el lugar de la inyección, cansancio, artralgia, migraña e infección en las vías respiratorias altas. De estas RAs, se asociaron con tezepelumab las siguientes: faringitis (4,1% con tezepelumab vs. 2,7% con placebo), artralgia (3,8% vs. 2,4%), reacción en el lugar de la inyección (3,8% vs. 3,1%) y erupción cutánea (1,5% vs. 1,2%) (13).

El número de pacientes que experimentaron AAs y RAs que los llevaron a la interrupción del tratamiento con tezepelumab fue bajo y comparable en ambos grupos de tratamiento, 2% y 0,9% en los pacientes tratados con tezepelumab y 3% y 1,2% en los pacientes tratados con placebo, respectivamente.

Los AA de especial interés (AAEI) fueron infecciones graves, infecciones oportunistas, infecciones por helmintos, reacciones anafilácticas o alérgicas graves, reacciones de hipersensibilidad, malignidad, reacciones en el lugar de la inyección y síndrome de Guillain-Barré. En el SOURCE, las AAEI también incluyeron crisis adrenal.

Los AAs graves (AAG) más frecuentes en los pacientes tratados con tezepelumab fueron asma, neumonía bacteriana, carcinoma de células basales, melanoma maligno in situ, cáncer de próstata, insuficiencia cardíaca congestiva, osteoartritis, dolor torácico no cardíaco, rotura y esguince de ligamentos.

En los pacientes tratados con tezepelumab se observó un menor porcentaje de AAG en comparación con los tratados con placebo (8,6% vs. 13%). Esto se debió principalmente a una reducción en el número de AAs de asma experimentados por los pacientes tratados con tezepelumab en comparación con los pacientes tratados con placebo (2,3% vs. 6,9%). En el estudio NAVIGATOR, la incidencia de AAGs fue menor en el grupo de tezepelumab en comparación con el grupo placebo (6,6% vs. 11,1%), mientras que en el PATHWAY la incidencia de AAs \geq grado 3 fue similar en los distintos grupos (21,2% vs 20,3%). En ambos estudios, la mayoría de AAs fueron de gravedad leve a moderada (13).

Se observó un mayor número de trastornos cardíacos en los pacientes tratados con tezepelumab en comparación con los pacientes tratados con placebo: 5 (0,8 %) y 2 (0,3 %) respectivamente. Sin embargo, debido a la baja incidencia de AAGs cardíacos, el tipo de fármaco y su mecanismo de acción, no era de esperar que tezepelumab tuviera efectos cardíacos (13).

Durante el período de tratamiento de los estudios principales se observaron 4 muertes. Dos de ellas ocurrieron en pacientes del grupo placebo del estudio NAVIGATOR. Otra de las muertes ocurrió en el grupo de tratamiento de tezepelumab 70 mg del estudio PATHWAY y la muerte restante, en el grupo de tezepelumab 210 mg del estudio SOURCE. Sin embargo, ninguna de ellas se consideró relacionada con el tratamiento.

En cuanto a los eventos cardíacos y las muertes, fueron analizados a partir de los datos obtenidos en el estudio LTE DESTINATION, un estudio de extensión a largo plazo de los estudios NAVIGATOR y SOURCE. En relación a los eventos cardíacos, se observó un desequilibrio en los AAGs cardíacos registrados, con un total de 20 pacientes con 23 AAGs cardíacos durante el período de estudio, 18 pacientes del grupo de tezepelumab y 2 del grupo placebo. De estos 23 eventos, 7 se registraron como eventos cardiovasculares mayores (MACE) (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus).

La tasa de incidencia global de AAs fue similar entre el grupo de tezepelumab y el grupo placebo, y ninguno de los AAGs cardíacos se consideraron asociados a tezepelumab. Todos los pacientes tenían factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes, obesidad, hábito tabáquico, edad, género masculino, hipercolesterolemia) y varios de ellos

presentaban antecedentes médicos cardíacos confusos. Asimismo, se observó un desequilibrio en la edad entre los grupos de tratamiento del estudio NAVIGATOR, con una alta proporción de pacientes ≥ 65 años en el grupo de aleatorización de tezepelumab en comparación con el placebo (18,2% vs. 13,9%). Este aspecto pudo influir en que la cohorte de pacientes con tezepelumab presentara un riesgo cardiovascular incrementado. Por otra parte, actualmente no se conoce ningún mecanismo de acción plausible para tezepelumab o para que la inhibición de TSLP afecte a las células cardíacas (13).

En relación a los casos de fallecimiento, fueron registradas 18 muertes durante el período de estudio del DESTINATION, 14 de las cuales ocurrieron en pacientes en tratamiento con tezepelumab. Una de las muertes ocurrió durante el período de estudio del SOURCE, por lo que ya fue descrita en la evaluación inicial. Por otro lado, 11 muertes ocurrieron durante el período de tratamiento del DESTINATION y las 2 restantes durante la fase de extensión. Ninguna de ellas se consideró asociada a tezepelumab, a excepción de una muerte por cáncer colorrectal.

De las 18 muertes, 10 de ellas se clasificaron como asociadas a trastornos cardíacos, 7 de las cuales ocurrieron en pacientes en tratamiento con tezepelumab. Todos ellos tenían antecedentes médicos que predisponían a eventos cardiovasculares (hipertensión, infarto de miocardio previo, diabetes mellitus) a excepción de uno, que no tenía registro de antecedentes médicos y murió por rotura de aneurisma cerebral.

En este contexto, el perfil de seguridad cardiovascular a largo plazo seguirá siendo caracterizado en un estudio de seguridad post-autorización (PASS).

Adicionalmente, en el estudio DESTINATION, se registraron 5 muertes debidas a infecciones, 4 de ellas ocurrieron en pacientes en tratamiento con tezepelumab y 1 de ellas en pacientes tratados con placebo. Si bien, la exposición a tezepelumab fue aproximadamente 2,67 veces mayor en comparación con placebo, todo ello en el contexto de la pandemia COVID-19.

No se observaron cambios clínicamente significativos en los valores basales de los parámetros hematológicos, parámetros químicos clínicos, signos vitales o cambios en el electrocardiograma (ECG) a lo largo del tiempo en el grupo de tezepelumab en comparación con el placebo, a excepción de reducción del recuento de eosinófilos en sangre e IgE sérica total (13).

En general, el perfil de seguridad de tezepelumab fue similar en todos los subgrupos analizados, basados en el recuento de eosinófilos en sangre, estado alérgico basal, edad, género, índice de masa corporal (IMC) y el uso de CSO inicial.

En relación a la inmunogenicidad, los estudios de fase 2 y 3 revelan que la incidencia de anticuerpos antifármaco (ADA, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con tezepelumab fue baja (0-7,6%) y comparable con la tasa de incidencia de los pacientes del grupo placebo. En los estudios en los que se evaluó la aparición de anticuerpos neutralizantes, el número de resultados positivos fue demasiado bajo como para determinar posibles consecuencias clínicas potenciales para la seguridad (13).

Valoración del beneficio clínico (13)

El uso de tezepelumab redujo significativamente las exacerbaciones en pacientes con asma grave que no están adecuadamente controlados a pesar de la administración de corticosteroides inhalados a dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento, en comparación con placebo. Este efecto se determinó en los estudios PATHWAY y NAVIGATOR, considerándose los datos estadísticamente significativos y clínicamente relevantes.

Estos resultados fueron respaldados por cuatro variables secundarias clave (variación con respecto al FEV1 pre-broncodilatador basal, la puntuación del ACQ-6, la puntuación del AQLQ(S)+12 y las puntuaciones medias semanales del ASD), en las que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos del estudio.

No existen comparaciones directas con las terapias biológicas disponibles para el tratamiento de pacientes con asma grave no controlada. Tampoco se ha evaluado la utilidad de tezepelumab en combinación con alguna de las opciones de tratamiento biológicas existentes.

Discusión

La evaluación de la eficacia de tezepelumab se basa en 3 estudios: dos estudios de 52 semanas de duración cuyo objetivo principal fue evaluar el efecto en la reducción de la tasa anualizada de exacerbaciones asmáticas graves (NAVIGATOR y PATHWAY), y un estudio de soporte de 48 semanas diseñado para evaluar el efecto de tezepelumab en la reducción de CSO (SOURCE).

Los dos estudios principales incluyeron pacientes con AGNC y función pulmonar reducida. El estudio de soporte también incluyó pacientes con asma grave dependientes de CSO. En la población global, los pacientes de PATHWAY y NAVIGATOR que recibieron tezepelumab presentaron reducciones significativas en la tasa anualizada de exacerbaciones asmáticas graves en comparación con el placebo, con la dosis de elección (210 mg cada 4 semanas vía subcutánea confirmada en el estudio fase II).

En cuanto a las limitaciones, en los dos estudios principales participaron pacientes que no estaban en tratamiento con dosis altas de GCI, siendo esta línea de tratamiento el escalón previo a la terapia biológica (guía GEMA 5.3) (13). De manera que en el estudio NAVIGATOR, un 25% de los pacientes estaban en tratamiento con GCI a dosis media. En este estudio pivotal, todos los pacientes estaban en tratamiento adicional con LABA (99%), LAMA (25%) y/o LTRA (38%). Un 9,4% de los pacientes estaba en tratamiento de mantenimiento con CSO. En el análisis de subgrupos, el efecto en exacerbaciones asmáticas graves frente a placebo tendió a ser mayor en pacientes que recibían basalmente dosis altas de GCI (RR = 0,40; 0,95 vs. 2,38 exacerbaciones paciente-año; RAR = -1,43; 143 exacerbaciones menos por 100 pacientes/año) que en los que estaban en tratamiento con dosis medias de GCI en la entrada al estudio (RR = 0,64; 0,85 vs. 1,33 exacerbaciones paciente-año; RAR = -0,48; 48 exacerbaciones menos por 100 pacientes/año). Dichos datos están en la línea de la guía GEMA, en la cual se recomienda iniciar el tratamiento con un biológico solo cuando el paciente esté insuficientemente controlado con dosis altas de GCI (más LABA y/o LAMA).

Por otro lado, a pesar de que en términos relativos el efecto de tezepelumab parece homogéneo, en términos de riesgo absoluto (relevancia clínica) el efecto es más relevante en pacientes con eosinófilos y/o FeNO elevados. Según la evidencia disponible, un recuento alto de eosinófilos y de FeNO se asocia con una mayor frecuencia de exacerbaciones graves y un peor control de la enfermedad¹. Los resultados de los ensayos clínicos con tezepelumab muestran una reducción significativa de las exacerbaciones en pacientes con asma grave no controlados adecuadamente, considerándose los datos estadísticamente significativos y clínicamente relevantes. Esta reducción de las exacerbaciones resultó ser independiente de los niveles basales de eosinófilos en sangre, FeNO y del estado alérgico. Sin embargo, los resultados del estudio pivotal muestran una mayor respuesta al tratamiento, en términos de reducción de la AAER, en aquellos pacientes con niveles basales de eosinófilos y de FeNO más elevados (≥ 150 células/ μ l y ≥ 25 ppb, respectivamente). En el subgrupo de pacientes con niveles de eosinófilos < 150 células/ μ l y FeNO < 25 ppb, el resultado no es estadísticamente significativo. Si bien, se trataría de un estudio exploratorio por lo que los valores de p tendrían un valor muy limitado. Los resultados del estudio PATHWAY no se encuentran en consonancia con los del NAVIGATOR, mostrando un mayor efecto en los pacientes con eosinófilos < 300 células/ μ l, a diferencia del NAVIGATOR, en el cual el efecto tiende a ser mayor en los pacientes con niveles más altos de eosinófilos y/o FeNO. Las causas podrían estar relacionadas con el menor número de pacientes incluidos en PATHWAY o a la existencia de algún factor de confusión. No obstante, se trata de datos exploratorios de subgrupos.

Para los análisis de respondedores en los que se observaron mejoras clínicamente significativas en AQLQ, ACQ-6 y ASD para el grupo de tezepelumab, debe tenerse en cuenta que no fueron incluidos en la estrategia de control de multiplicidad y, por lo tanto, se consideran únicamente de apoyo.

En general, el perfil de seguridad de tezepelumab fue similar en todos los subgrupos analizados. Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el uso de tezepelumab en pacientes con asma fueron faringitis, artralgia, reacción en el lugar de la inyección y erupción cutánea. La mayoría de los AAs fueron de gravedad leve a moderada y reversibles. Los datos de seguridad a largo plazo en pacientes con asma son aún limitados.

El estudio de extensión LTE DESTINATION pone de manifiesto que el número de muertes registradas fue mayor en el grupo de pacientes que recibieron tezepelumab en comparación con el grupo placebo, así como el número de AAGs cardíacos. Asimismo, el número de infecciones fatales también fue mayor. En este sentido, habría que tener en cuenta el contexto de la pandemia COVID-19 que ha podido distorsionar los resultados obtenidos. Además, la exposición a tezepelumab fue aproximadamente tres veces superior a la del placebo.

En este contexto, se acuerda que el perfil de seguridad cardiovascular a largo plazo deberá ser caracterizado durante un estudio PASS adecuadamente diseñado para ello.

Tezepelumab está indicado en pacientes con asma grave no controlada, independientemente del recuento de eosinófilos, los niveles de FeNO o el estado alérgico. No existen comparaciones directas disponibles entre tezepelumab y los tres MABs anti-IL5 autorizados (benralizumab, mepolizumab y reslizumab), ni frente a omalizumab (MAB anti-IgE), o dupilumab (MAB recombinante que inhibe la señalización de la IL-4 y la IL-13). Por tanto, se carece de evidencia que permita establecer diferencias relevantes entre ellos en eficacia y seguridad. Existen diversas comparaciones indirectas disponibles en el contexto de meta-análisis en red (NMA, del inglés “network meta-analysis”) (17,18,19). Todas estas comparaciones tienen un valor limitado, dado que se trata de un ejercicio exploratorio y “post-hoc”, cuyos resultados pueden estar sesgados por la heterogeneidad entre estudios respecto a poblaciones y metodología utilizadas, así como por la fuente de financiación en algún caso. En general, los NMA no encuentran diferencias clínicamente relevantes entre los diversos biológicos en asma eosinofílica y asma T2, mientras que sí encuentran un efecto de tezepelumab en asma no T2, que no se aprecia o no se ha estudiado con los demás biológicos actualmente autorizados para asma grave no controlada.

Finalmente, tampoco se dispone de datos de eficacia y seguridad de la combinación de tezepelumab en pacientes que ya se encuentren en tratamiento con otra terapia(s) biológica(s).

Conclusión

Tezepelumab ha demostrado eficacia como tratamiento de mantenimiento adicional en adultos y adolescentes a partir de 12 años con asma grave que no están adecuadamente controlados a pesar de la administración de corticosteroides inhalados a dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

Durante los estudios, se observaron reducciones estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en las exacerbaciones graves del asma en pacientes que recibieron tezepelumab 210 mg subcutáneo C4S.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron faringitis, artralgia, reacción en el lugar de la inyección y erupción cutánea. Si bien no existe una plausibilidad biológica conocida que justifique los eventos cardíacos graves observados en los estudios, no se puede descartar que puedan ocurrir durante el tratamiento con tezepelumab a largo plazo. El riesgo potencial de eventos adversos cardíacos graves se estudiará con más detalle en un estudio PASS.

Tezepelumab representaría una opción de tratamiento respecto a omalizumab en asma T2 alérgica, y una opción de tratamiento respecto a benralizumab, mepolizumab, dupilumab y reslizumab en asma T2 alérgica y/o eosinofílica. El perfil de pacientes candidatos sería el de aquellos mayores de 12 años con asma grave refractaria insuficientemente controlada con dosis altas de corticosteroides inhalados más LABA y/o LAMA (escalón 6 de la guía GEMA 5.3) (3) que hayan presentado dos o más exacerbaciones que requirieran tratamiento con corticosteroides orales o sistémicos o que resultaran en hospitalización en el último año. En pacientes con asma T2 no se dispone de datos suficientes que

permitan la recomendación preferente de tezepelumab frente a omalizumab, benralizumab, mepolizumab, dupilumab o reslizumab. Tampoco existen datos en combinación.

Tezepelumab también es una opción de tratamiento preferente en asma no T2 (asma no alérgica ni eosinofílica) con niveles normales o bajos de eosinófilos (<150 células/ μ l) y FeNO (<25 ppb). El perfil de pacientes candidatos sería el de aquellos mayores de 12 años con asma grave refractaria insuficientemente controlada con dosis altas de corticosteroides inhalados más LABA y/o LAMA (escalón 6 de la guía GEMA 5.3) (3) que hayan presentado dos o más exacerbaciones que requirieran tratamiento con corticosteroides orales o sistémicos o que resultaran en hospitalización en el último año. En estos pacientes, los tratamientos actuales se limitan a azitromicina, termoplastia endobronquial o glucocorticoides orales (guía GEMA 5.3) (3) dado que los demás biológicos no han demostrado un beneficio significativo. No obstante, estos pacientes tienen menor riesgo de exacerbaciones graves y, por tanto, la magnitud del efecto es menor en términos absolutos (reducción de 0,52 exacerbaciones por paciente/año) que la obtenida en pacientes con elevación tanto de eosinófilos como de FeNO (reducción de 1,74 exacerbaciones por paciente/año). La decisión sobre la continuación del tratamiento a largo plazo con tezepelumab se debe reevaluar periódicamente en función de su tolerabilidad y el nivel de control del asma del paciente.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los Laboratorios Titulares de los comparadores, la Asociación Española de Pediatría (AEP), la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.



Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Nombre	Mepolizumab	Benralizumab	Reslizumab	Omalizumab	Dupilumab	Tezepelumab
Presentación	<p>Pluma/jeringa precargada conteniendo 100 mg de mepolizumab en 1 ml</p> <p>Jeringa precargada conteniendo 40 mg de mepolizumab en 0,4 ml</p> <p>Viales con 100 mg de mepolizumab polvo para solución inyectable (tras la reconstitución, cada ml contiene 100 mg de mepolizumab)</p>	<p>Pluma/jeringa precargada conteniendo 30 mg de benralizumab en 1 ml</p>	<p>10 mg/ml de reslizumab concentrado para solución para perfusión</p>	<p>Jeringa precargada conteniendo 150 mg de omalizumab en 1 ml de solución</p>	<p>Pluma/jeringa precargada conteniendo 300 mg de dupilumab en 2 ml de solución (150 mg/ml)</p>	<p>Pluma/jeringa precargada conteniendo 210 mg de tezepelumab en 1,91 ml de solución (110 mg/ml)</p>
Posología	<p><u>Adultos y adolescentes >12 años:</u> 100 mg vía subcutánea, una vez cada 4 semanas</p> <p><u>Niños de 6 a 11 años:</u> 40 mg vía subcutánea, una vez cada 4 semanas</p>	<p>30 mg de benralizumab vía subcutánea cada 4 semanas para las 3 primeras dosis y luego cada 8 semanas</p>	<p><u>Pacientes de <35 kg o >199 kg:</u> 3 mg/kg de peso corporal vía intravenosa, una vez cada 4 semanas</p> <p><u>Pacientes entre 35-199 kg:</u> según el peso corporal del paciente (tabla 1 ficha técnica)</p>	<p>75 mg a 600 mg de omalizumab en 1 a 4 inyecciones (máximo 600 mg cada 2 semanas)</p>	<p><u>Adultos y adolescentes >12 años</u> con asma grave y que toman corticosteroides orales o con asma grave y dermatitis atópica comórbida de moderada a grave, dosis inicial de 600 mg vía subcutánea, seguida de 300 mg cada 2 semanas.</p> <p>Resto de pacientes, dosis inicial de 400 mg, seguida de 200 mg cada 2 semanas</p>	<p>Adultos y adolescentes >12 años: la dosis recomendada es 210 mg mediante inyección subcutánea cada 4 semanas</p>

					<p><u>Niños de 6 a 11 años:</u> 100 mg cada 2 semanas o 300 mg cada 4 semanas (15 a <30 kg), 200 mg cada 2 semanas o 300 mg cada 4 semanas (30 a <60 kg) o 200 mg cada 2 semanas (≥60 kg) por vía subcutánea</p>	
Indicación aprobada en FT o no	Tratamiento adicional en pacientes adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años con asma eosinofílica refractaria grave	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 β de acción prolongada	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	<p>Tratamiento adicional en pacientes adultos con asma alérgica grave persistente que presentan test cutáneo positivo o reactividad in vitro a aeroalergenos perennes y con función pulmonar reducida (FEV1 <80%) así como, síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y que han presentado múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas, a pesar de utilizar corticosteroides diarios inhalados a dosis altas, más un agonista beta2 inhalado de larga duración.</p> <p>En niños de 6 a <12 años, misma indicación pero</p>	<p>Tratamiento de mantenimiento adicional para adultos con asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o elevada fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.</p> <p>En niños de 6 a 11 años, misma indicación pero que estén adecuadamente controlados con CEI en dosis medias a altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.</p>	Tratamiento de mantenimiento adicional en adultos y adolescentes a partir de 12 años con asma grave que no están adecuadamente controlados a pesar de la administración de corticosteroides inhalados a dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

				independientemente de la FEV1.		
Efectos adversos	Reacciones adversas más frecuentes: dolor de cabeza, reacciones en el lugar de la inyección y dolor de espalda	Reacciones adversas más frecuentes: cefalea, faringitis, fiebre y reacción en el punto de inyección	Reacciones adversas más frecuentes: elevación de la creatina fosfocinasa en sangre y reacción anafiláctica	Reacciones adversas más frecuentes: cefalea, artralgia, dolor abdominal superior, pirexia y reacciones en el lugar de la inyección.	Reacciones adversas más frecuentes: reacciones en el lugar de la inyección, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, artralgia, herpes oral y eosinofilia.	Frecuentes: faringitis, erupción cutánea, artralgia, reacción en el lugar de inyección. Frecuencia no conocida: hipersensibilidad (incluida reacción anafiláctica)
Utilización de recursos*			Administración en hospital de día por profesional sanitario	Antes de administrar la dosis inicial se debe determinar la concentración de IgE plasmática total		
Conveniencia**						
Otras características diferenciales						
<p>* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs tratamiento oral o subcutáneo, etc.</p> <p>** Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia o eficiencia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.</p>						

Referencias

1. Global Initiative for Asthma (GINA). A pocket guide for health professionals (2022 update). Disponible en: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-2022-Pocket-Guide-WMS.pdf> [Acceso 3 Octubre 2022].
2. J.T. Gómez Sáenz, M.J. Gérez Callejas, A. Hidalgo Requena, L. Ginel Mendoza, J. González Aguilera y J.A. Quintano Jiménez; Mortalidad por asma en España, 1990-2015; *Semergen*. 2019; 45 (7); 449-457.
3. GEMA 5.3. Guía española para el manejo del asma. Disponible en: <http://www.gemasma.com> [Acceso 16 Junio 2023].
4. Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:466-71.
5. Shikotra A, Choy DF, Ohri CM, Doran E, Butler C, Hargadon B, Shelley M, Abbas AR, Austin CD, Jackman J, Wu LC, Heaney LG, Arron JR, Bradding P. Increased expression of immuno reactive thymicstromal lymphopoietin in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(1): 104.e1-111.e9.
6. Ficha técnica autorizada de Tezpire® (tezepelumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tezpire-epar-product-information_es.pdf [Acceso 26 Septiembre 2022].
7. Ficha técnica autorizada de Nucala® (mepolizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151043001/FT_1151043001.html [Acceso 26 Septiembre 2022].
8. Ficha técnica autorizada de Fasentra® (benralizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171252001/FT_1171252001.html [Acceso 26 Septiembre 2022].
9. Ficha técnica autorizada de Cinqaero® (reslizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161125001/FT_1161125001.html [Acceso 26 Septiembre 2022].
10. Ficha técnica autorizada de Xolair® (omalizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05319008/FT_05319008.html [Acceso 26 Septiembre 2022].
11. Ficha técnica autorizada de Dupixent® (dupilumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT_1171229006.html [Acceso 26 Septiembre 2022].
12. Soong W, Ambrose CS, Trevor J, Lugogo N, Desai P, Moore WC, et al. Real-world asthma exacerbation and hospitalization rates by treatment among specialist-treated United States severe asthma patients *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;125(5):S27
13. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report of marketing authorisation for Tezpire® (tezepelumab, I.N.N.). Documento: EMA/CHMP/249935/2022, de 21 de Julio de 2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tezpire-epar-public-assessment-report_en.pdf [Acceso 27 Septiembre 2022]
14. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, Brightling, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2021 May 13;384(19):1800-1809. doi: 10.1056/NEJMoa2034975. PMID: 33979488.
15. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, van der Merwe R. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2017 Sep 7;377(10):936-946. doi: 10.1056/NEJMoa1704064. Erratum in: *N Engl J Med*. 2019 May 23;380(21):2082. PMID: 28877011
16. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. Documento: CHMP/EWP/2922/01 Rev.1, de 22 de Octubre de 2015. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthma-revision-1_en.pdf [Acceso 18 Octubre 2022]
17. Nopsopon T, Lassiter G, Chen ML, Alexander GC, Keet C, Hong H, Akenroye A. Comparative efficacy of tezepelumab to mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: A Bayesian network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151:747-55.

18. Ando K, Fukuda Y, Tanaka A, Sagara H. Comparative Efficacy and Safety of Tezepelumab and Other Biologics in Patients with Inadequately Controlled Asthma According to Thresholds of Type 2 Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cells*. 2022;11:819.
19. Menzies-Gow A, Steenkamp J, Singh S, Erhardt W, Rowell J, Rane P, Martin N, Ackert JL, Quinton A. Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison. *J Med Econ*. 2022;25:679-90.

Fe de erratas

Con fecha 06 de febrero de 2025, se han corregido las siguientes erratas:

- A lo largo del documento, se ha corregido “tasa anual de exacerbaciones graves del asma” por “tasa anualizada de exacerbaciones graves del asma”.
- En la tabla 1 del anexo, columna de tezepelumab, se corrige errata en la línea de “presentación”: Pluma/jeringa precargada conteniendo 210 mg de ~~dupilumab~~ **tezepelumab** en 1,91 ml de solución (110 mg/ml).
- Referencias: se corrigen las referencias 6 y 13.