

# Weight-adjusted Intravenous Reslizumab in Severe Asthma with Inadequate Response to Fixed-Dose Subcutaneous Mepolizumab

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2018	Am J Respir Crit Care Med	15.24	Tratamiento	Mukherjee M, Aleman Paramo F, Kjarsgaard M, Salter B, Nair G, LaVigne N, et al.	197(1): 38-46

## Texto en inglés

### RATIONALE

Clinical benefits of fixed-dose 100-mg subcutaneous (SC) mepolizumab in prednisone-dependent patients are modest when sputum eosinophilia is not adequately controlled.

### OBJECTIVES

This study compared treatment response of weight-adjusted intravenous (IV) reslizumab in patients previously treated with 100-mg SC mepolizumab.

### METHODS

Ten prednisone-dependent patients with asthma (sputum eosinophils >3% and blood eosinophils >300 cells/ $\mu$ l), who had previously received mepolizumab (100 mg SC dosed every 4 wk [Q4W]) for at least 1 year, received two infusions of placebo (Q4W) followed by four infusions of 3.0 mg/kg reslizumab Q4W in a single-blind, placebo-controlled sequential trial. Primary outcomes were reduction of eosinophils in sputum and blood. Additional outcomes included FEV<sub>1</sub>, asthma control questionnaire, eosinophil peroxidase, IL-5, sputum and blood innate lymphoid cells group 2, eosinophil progenitor cells, and autoimmune responses.

### MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS

IV reslizumab attenuated sputum eosinophils by 91.2% (P = 0.002), blood eosinophil counts by 87.4% (P = 0.004), and sputum eosinophil peroxidase levels by 65.5% (P = 0.03) compared with placebo. Attenuation of both local and systemic eosinophilia was associated with statistically significant improvements in FEV<sub>1</sub> (P = 0.004) and asthma control questionnaire five-question instrument scores (P = 0.006). Decrease in percent sputum eosinophil was greater with reslizumab (by 42.7%) compared with mepolizumab (by 5.0%) and this was associated with greater improvement in asthma control questionnaire (P = 0.01; analysis of covariance of  $\Delta$  between before and after treatment, mepolizumab vs. reslizumab, adjusted for baseline prednisone). Changes in sputum IL-5 and anti-eosinophil peroxidase IgG after anti-IL-5 therapy were predictors of response.

### CONCLUSIONS

Weight-adjusted IV reslizumab was superior to fixed-dose SC mepolizumab in attenuating airway eosinophilia in prednisone-dependent patients with asthma, with associated improvement in asthma control. Clinical trial registered with [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT 02559791).

## Reslizumab intravenoso ajustado al peso en asma grave con respuesta inadecuada a mepolizumab subcutáneo de dosis fija

### INTRODUCCIÓN

Los beneficios clínicos del mepolizumab subcutáneo (SC) de dosis fijas de 100 mg en pacientes dependientes de prednisona son modestos cuando la eosinofilia del esputo no se controla adecuadamente.

### OBJETIVOS

Este estudio comparó la respuesta al tratamiento del reslizumab intravenoso (IV) ajustado al peso en pacientes tratados previamente con 100 mg de mepolizumab SC.

### MÉTODOS

Diez pacientes con asma dependientes de prednisona (eosinófilos en esputo > 3 % y eosinófilos en sangre > 300 células/ $\mu$ l), que habían recibido previamente mepolizumab (100 mg SC dosificada cada 4 semanas [Q4W]) durante al menos 1 año, recibieron dos infusiones de placebo (Q4W) seguido de cuatro infusiones de 3,0 mg/kg de reslizumab Q4W en un ensayo secuencial simple ciego controlado con placebo. Los resultados primarios fueron la reducción de los eosinófilos en el esputo y la sangre. Entre los resultados secundarios se incluyeron el FEV<sub>1</sub>, el cuestionario de control del asma, la peroxidasa de eosinófilos, la IL-5, células linfoides innatas del grupo 2 en esputo y sangre, células progenitoras de eosinófilos y las respuestas autoinmunes.

### Mediciones y resultados principales

El reslizumab intravenoso atenuó los eosinófilos en el esputo en un 91,2 % ( $p = 0,002$ ), los recuentos de eosinófilos en sangre en un 87,4 % ( $p = 0,004$ ), y los niveles de peroxidasa en eosinófilos en el esputo en un 65,5 % ( $p = 0,03$ ) en comparación con el placebo. La atenuación de la eosinofilia local y sistémica se asoció con mejoras estadísticamente significativas en el FEV<sub>1</sub> ( $p = 0,004$ ) y en el cuestionario de control del asma ( $p = 0,006$ ). La disminución en el porcentaje de eosinófilos en el esputo fue mayor con reslizumab (en un 42,7 %) en comparación con mepolizumab (en un 5,0 %), y esto se asoció con una mayor mejora en el cuestionario de control del asma ( $p = 0,01$ ; análisis de covarianza de  $\Delta$  entre el antes y el después del tratamiento, mepolizumab vs. reslizumab, ajustado por niveles basales de prednisona). Los cambios en el esputo de IL-5 e IgG antieosinofílico peroxidasa después de la terapia anti-IL-5 fueron factores predictivos de respuesta.

### CONCLUSIONES

El reslizumab por vía intravenosa ajustado al peso fue superior a la dosis fija de mepolizumab SC en la atenuación de la eosinofilia de la vía aérea en pacientes con asma corticodependientes, con una mejoría en el control del asma. Ensayo clínico registrado en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT 02559791).

## Comentario del autor (Dra. Astrid Crespo Lessman)

Dos anticuerpos monoclonales anti-IL-5 como lo son el mepolizumab y reslizumab son terapias efectivas para el asma eosinofílica. A diferencia del mepolizumab, que está aprobado como una dosis fija de 100 mg vía subcutánea, reslizumab se administra como una dosis ajustada al peso de 3 mg/kg por vía intravenosa (IV). Si bien ambos fármacos reducen los eosinófilos en sangre a niveles normales, la dosis IV ajustada al peso de reslizumab puede suprimir mejor los eosinófilos en el esputo, y esto se asocia con una mayor mejora en el control del asma y FEV<sub>1</sub> en pacientes con asma grave dependiente a prednisona. Este trabajo plantea que algunos pacientes corticodependientes requieren de dosis más altas de mepolizumab y que, al ser una dosis fija, al ofrecer un tratamiento dependiente del peso con reslizumab, éste podría ofrecer una mejor opción terapéutica. Para ello, se seleccionaron 10 pacientes con asma eosinofílica dependiente de prednisona que, tras haber participado en el brazo abierto de ensayo clínico con mepolizumab durante 1 año, se les invitó a realizar un periodo de lavado de 1 año (fase I) y luego realizaron 2 meses de placebo seguido de 4 meses de reslizumab IV ajustada por peso (fase II). Se realizaron mediciones pre y postmepolizumab, pre y postreslizumab y postplacebo.

Los objetivos principales fueron la reducción del porcentaje de eosinófilos del esputo y en la sangre, y las variables secundarias fueron el FEV<sub>1</sub>, el ACQ-5, la peroxidasa eosinofílica en esputo y sangre, los niveles de IL-5 en esputo, entre otras.

Dentro de los resultados se observó que:

- 1) Reslizumab redujo la eosinofilia en esputo en un 91,2 % desde el inicio en comparación con el placebo.
- 2) Tanto el reslizumab como mepolizumab mostraron una eficacia comparable en la reducción de 200 eosinófilos en sangre ( $p > 0,05$ ).
- 3) Con tan sólo cuatro dosis de reslizumab IV se suprimió tanto la eosinofilia del esputo como de la sangre periférica.
- 4) La magnitud de este efecto fue mayor que la observada con un año de tratamiento con mepolizumab.

Dentro de otras aportaciones a destacar se obtuvo que los niveles de IL 5 en el esputo parecen ser el determinante de la respuesta a terapia anti-IL5 en lugar de sólo el recuento de eosinófilos en sangre.

Este estudio tiene diversas limitaciones:

- a) El tamaño muestral.
- B) No es un estudio aleatorizado *head-to-head* de mepolizumab vs. reslizumab.
- c) Las dosis de prednisona habían cambiado entre el intervalo de tiempo de inicio de mepolizumab y reslizumab.
- d) No se disponía de los niveles del fármaco (mepolizumab o reslizumab) o niveles de anticuerpos antifármaco en el esputo.

En resumen, queda aún por definir si, con los tratamientos anti-IL 5, en determinados pacientes, es mejor ajustar la dosis por el peso.