

Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies



Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2016	Lancet Respir Med	15,328	Asma grave no controlada	Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, Brightling CE e al	4(7):549-56

Texto en inglés

BACKGROUND:

Findings from previous studies showed that mepolizumab significantly reduces the rate of exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma. To assess the relationship between baseline blood eosinophil counts and efficacy of mepolizumab we did a secondary analysis of data from two studies, stratifying patients by different baseline blood eosinophil thresholds.

METHODS:

We did a post-hoc analysis of data, which was completed on Sept 25, 2015, from two randomised, double-blind, placebo-controlled studies of at least 32 weeks duration ([NCT01000506](#) [DREAM] and [NCT01691521](#) [MENSA]) done between 2009 and 2014. In these studies, mepolizumab (DREAM:75 mg, 250 mg, or 750 mg intravenously; MENSA: 75 mg intravenously or 100 mg subcutaneously) versus placebo was given at 4-week intervals in addition to standard care (high-dose inhaled corticosteroids plus ≥ 1 additional controller with or without daily oral corticosteroids) to patients aged 12 years or older with a clinical diagnosis of asthma, a history of at least two exacerbations in the previous year that required systemic corticosteroid treatment, and evidence of eosinophilic airway inflammation. The primary endpoint in both studies was the annual rate of clinically significant exacerbations (defined as worsening of asthma that required the use of systemic corticosteroids, or admission to hospital, or an emergency-room visit, or a combination of these occurrences). In our analysis, the primary outcome was the annualised rate of exacerbations in patients stratified by baseline eosinophil counts (≥ 150 cells per μL , ≥ 300 cells per μL , ≥ 400 cells per μL , and ≥ 500 cells per μL) and baseline blood eosinophil ranges (< 150 cells per μL , ≥ 150 cells per μL to < 300 cells per μL , ≥ 300 cells per μL to < 500 cells per μL , and ≥ 500 cells per μL). We based our analysis on the intention-to-treat populations of the two original studies, and all mepolizumab doses were combined for analysis.

FINDINGS:

Of 1192 patients, 846 received mepolizumab and 346 received placebo. The overall rate of mean exacerbations per person per year was reduced from 1.91 with placebo to 1.01 with mepolizumab (47% reduction; rate ratio [RR] 0.53, 95% CI 0.44-0.62; $p < 0.0001$). The exacerbation rate reduction with mepolizumab versus placebo increased progressively from 52% (0.48, 0.39-0.58) in patients with a baseline blood eosinophil count of at least 150 cells per μL to 70% (0.30, 0.23-0.40) in patients with a baseline count of at least 500 cells per μL . At a baseline count less than 150 cells per μL , predicted efficacy of mepolizumab was reduced.

INTERPRETATION:

Our analysis has shown a close relationship between baseline blood eosinophil count and clinical efficacy of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma and a history of exacerbations. We noted clinically relevant reductions in exacerbation frequency in patients with a count of 150 cells per μL or more at baseline. The use of this baseline biomarker will help to select patients who are likely to achieve important asthma outcomes with mepolizumab.

FUNDING:

GlaxoSmithKline.

ASMA GRAVE EOSINOFÍLICA TRATADA CON MEPOLIZUMAB TRAS ESTRATIFICACIÓN SEGÚN EL UMBRAL BASAL DE EOSINÓFILOS: ANÁLISIS SECUNDARIO DE LOS ENSAYOS DREAM Y MENSA

ANTECEDENTES: hallazgos en estudios previos mostraron que mepolizumab reducía significativamente el índice de exacerbaciones en pacientes con asma grave eosinofílica. Se realizó un análisis secundario de los datos de dos estudios, estratificando los pacientes según el umbral basal de eosinófilos en sangre, para evaluar la relación entre el recuento sanguíneo basal de eosinófilos y la eficacia de mepolizumab.

MÉTODOS: se realizó un análisis *post hoc*, finalizado el 25 de septiembre de 2015, de los datos de dos estudios aleatorios, doble ciego, controlado con placebo de al menos 32 semanas de duración (**NCT01000506** [DREAM] y **NCT01691521** [MENSA]) realizados entre 2009 y 2014. En esos estudios, se administró mepolizumab (DREAM: 75 mg, 250 mg, o 750 mg por vía intravenosa; MENSA: 75 mg por vía intravenosa o 100 mg por vía subcutánea) cada 4 semanas añadido al tratamiento estándar (altas dosis de glucocorticoides inhalados además de ≥ 1 fármaco controlador adicional con o sin tratamiento con glucocorticoides orales diariamente) frente a placebo a pacientes de 12 años o más de edad con diagnóstico clínico de asma, historia de al menos dos exacerbaciones en el año previo que requirieron tratamiento con glucocorticoides sistémicos y evidencia de inflamación eosinofílica de la vía aérea. La variable principal de ambos estudios fue el índice anual de exacerbaciones clínicamente significativas (definidas como empeoramiento del asma que requirió el uso de glucocorticoides sistémicos, hospitalización, visita a Urgencias o la combinación de esos eventos). La medida principal de análisis fue el índice anual de exacerbaciones en los pacientes estratificados según el recuento basal de eosinófilos (≥ 150 células por μL , ≥ 300 células por μL , ≥ 400 células por μL y ≥ 500 células por μL) y el rango basal de eosinófilos en sangre (< 150 células por μL , ≥ 150 células por μL a < 300 células por μL , ≥ 300 células por μL a < 500 células por μL y ≥ 500 células por μL). Se realizó el análisis por intención de tratar a la población de los dos ensayos clínicos originales y se combinaron todas las dosis de mepolizumab para el análisis.

RESULTADOS: de los 1.192 pacientes, 846 recibieron mepolizumab y 346 recibieron placebo. La

tasa global de la media de exacerbaciones por persona por año se redujo de 1,91 con placebo a 1,01 con mepolizumab (reducción del 47 %; cociente de tasas 0,53, 95 % IC 0,44-0,62; $p < 0,0001$). La reducción del índice de exacerbaciones con mepolizumab frente a placebo se incrementó progresivamente desde el 52 %; 0,48, 0,39-0,58 en los pacientes con un recuento sanguíneo basal de eosinófilos de al menos 150 células por μl hasta un 70 %; 0,30, 0,23-0,40 en los pacientes con un recuento sanguíneo basal de eosinófilos de al menos 500 células por μl . Un recuento sanguíneo basal de eosinófilos inferior a 150 células por μl predijo una reducción de la eficacia de mepolizumab.

INTERPRETACIÓN: el análisis realizado mostró una estrecha relación entre el recuento sanguíneo basal de eosinófilos y la eficacia clínica de mepolizumab en los pacientes con asma grave eosinofílica y antecedentes de exacerbaciones. Se observó una reducción clínicamente relevante en la frecuencia de exacerbaciones de pacientes con un recuento basal de 150 o más células por μl . El uso de este biomarcador basal ayudaría a seleccionar los pacientes que con mayor probabilidad alcanzaría importantes resultados en el control del con mepolizumab.

FINANCIACIÓN: GlaxoSmithKline.

Comentario del autor (Dr. Antonio José Aguilar Fernández)

Se realizó un análisis *post hoc* por intención de tratar de los datos obtenidos en dos estudios previos multicéntricos con diseño aleatorio, doble ciego, controlado con placebo sobre la eficacia de mepolizumab (anticuerpo monoclonal anti-interleucina 5: molécula clave en la maduración y liberación de eosinófilos) según el recuento basal de eosinófilos durante 32/52 semanas, a diferentes dosis y vía de administración (intravenosa y subcutánea), en el tratamiento del asma eosinofílica grave a pesar de tratamiento acorde a la gravedad según las guías en 1.192 pacientes de 12 años o más de edad, con criterios de inclusión bien definidos.

La tasa global de la media de exacerbaciones por persona por año se redujo un 47 % en los pacientes que recibieron mepolizumab respecto a placebo, efecto que se incrementó progresivamente según aumentaba su recuento basal de eosinófilos hasta un 70 % en el grupo de pacientes con más de 500 células por μl , datos que suponen un impacto clínico significativo en la evolución de estos pacientes con asma grave. Los resultados obtenidos fueron similares tras el análisis según la dosis administrada y estratificación por recuento de eosinófilos, lo cual justifica el agrupamiento de los datos y permitirá una optimización de la eficiencia y costes del tratamiento.

Los resultados observados en este estudio bien diseñado, con una amplia muestra y cuyo análisis por intención de tratar le permite alcanzar una estimación más cercana del efecto de mepolizumab en el grupo de pacientes seleccionados en la práctica diaria, pone de manifiesto la importancia de la caracterización adecuada de los fenotipos de asma en el abordaje terapéutico y del papel de los biomarcadores en la definición del tipo de asma y de la eventual respuesta a los tratamientos.

La farmacéutica GlaxoSmithKline, que financió el estudio, participó en todos los procesos de su desarrollo: diseño, recogida de datos y redacción. La decisión de su publicación correspondió a los autores.