

Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2018	J Allergy Clin Immunol	13,26	Asma grave no controlada	Khatri S, Moore W, Gibson PG, Leigh R, Bourdin A, Maspero J, et al.	pii: S0091-6749(18)31479-9. doi: 10.1016/j.jaci.2018.09.033

Texto en inglés

BACKGROUND

Mepolizumab has demonstrated favorable safety and efficacy profiles in placebo-controlled trials ≤ 12 months' duration; however, long-term data are lacking.

OBJECTIVE

To evaluate the long-term safety and efficacy of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma (SEA).

METHODS

COLUMBA (NCT01691859) was an open-label extension study in patients with SEA previously enrolled in DREAM (NCT01000506). Patients received 100mg subcutaneous mepolizumab every 4 weeks plus standard of care, until a protocol-defined stopping criterion was met. Safety endpoints included frequency of adverse events (AEs), serious AEs (SAEs), and AEs of special interest. Efficacy endpoints included annualized exacerbation rate, changes from baseline in Asthma Control Questionnaire (ACQ)-5 score, and blood eosinophil counts. Immunogenicity was also assessed.

RESULTS

Overall, 347 patients were enrolled for an average of 3.5yrs (maximum: 4.5yrs; total exposure: 1201 patient-years). On-treatment AEs were reported in 94% of patients (exposure-adjusted rate: 3688 events/1000 patient-years). The most frequently reported on-treatment AEs were respiratory tract infection, headache, bronchitis, and asthma worsening. Seventy-nine (23%) patients experienced ≥ 1 on-treatment SAE; there were 6 deaths, none assessed as related to mepolizumab. For patients with ≥ 156 weeks enrollment, the exacerbation rate was 0.74 events/year (Weeks 0-156), a 56% reduction from the off-treatment period between DREAM and COLUMBA. For all patients, at the first post-baseline assessment, the mean ACQ-5 score was reduced by 0.47 points and blood eosinophil counts by 78%, with similar improvements maintained throughout the study.

The immunogenicity profile (8% anti-drug antibodies) was consistent with previous studies.

CONCLUSION

These data support the long-term safety and efficacy of mepolizumab in patients with SEA.

CLINICAL IMPLICATIONS

Following long-term use in patients with severe eosinophilic asthma, mepolizumab maintains clinical effectiveness and continues to demonstrate a favorable safety profile, with no evidence of inducing neutralizing antibodies.

Evaluación de la seguridad de mepolizumab a largo plazo, así como la duración de la respuesta clínica al mismo en pacientes con asma grave eosinofílica

ANTECEDENTES

Mepolizumab ha demostrado tener unos perfiles de seguridad y eficacia favorables, en los ensayos controlados con placebo de 12 meses de duración. Sin embargo, faltan datos a largo plazo.

OBJETIVO

Evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo del mepolizumab en pacientes con asma eosinofílica grave (AEG).

MÉTODOS

COLUMBA (NCT01691859) fue un estudio abierto de extensión, con pacientes con AEG que habían sido previamente incluidos en el estudio DREAM (NCT01000506). Los pacientes recibieron 100 mg de mepolizumab por vía subcutánea, cada 4 semanas, añadido al tratamiento convencional, hasta que se cumplió el tiempo definido en el protocolo como "fin del estudio". Las variables de seguridad incluyeron la frecuencia de eventos adversos (EA), EA graves (EAS) y EA de especial interés. Las variables de eficacia incluyeron: la tasa de exacerbación anualizada, los cambios desde el inicio en la puntuación del Cuestionario de Control del Asma-5 (ACQ-5) y los recuentos de eosinófilos en sangre. También se evaluó la inmunogenicidad.

RESULTADOS

En total, se incluyeron 347 pacientes con un promedio de 3,5 años de tratamiento (máximo: 4,5 años; exposición total: 1.201 pacientes/año). El 94 % de los pacientes presentaron algún tipo de EA durante el tiempo de tratamiento (tasa ajustada por exposición: 3.688 eventos/1.000 pacientes-año). Las reacciones adversas más frecuentes fueron la infección del tracto respiratorio, el dolor de cabeza, la bronquitis y el empeoramiento del asma. 79 (23 %) pacientes experimentaron ≥ 1 EAS; hubo 6 muertes, pero ninguna se evaluó como relacionada con mepolizumab. Para los pacientes con un tiempo de seguimiento ≥ 156 semanas, la tasa de exacerbación fue de 0,74 eventos/año, con una reducción del 56 % con respecto al periodo sin tratamiento que tenía lugar entre DREAM y COLUMBA. Para todos los pacientes, en la primera evaluación posterior al momento basal, la puntuación media en el ACQ-5 se redujo en 0,47 puntos y el recuento de eosinófilos en sangre un 78 %, con valores similares mantenidas durante todo el estudio. El perfil de inmunogenicidad (8 % de anticuerpos antifármaco) fue consistente con estudios previos.

CONCLUSIÓN

Estos datos respaldan la seguridad y eficacia a largo plazo de mepolizumab en pacientes con AEG.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

Tras su uso prolongado en pacientes con asma eosinofílica grave, el mepolizumab mantiene la eficacia clínica y sigue mostrando un perfil de seguridad favorable, sin evidencia de inducir anticuerpos neutralizantes.

Comentario del autor (Dr. Javier Domínguez Ortega)

Mepolizumab está indicado en el tratamiento de asma grave eosinofílica y así se recoge en la GEMA^{4,3}. En los ensayos clínicos, su perfil de seguridad es muy bueno y ha demostrado eficacia en 4 estudios controlados. Un factor importante a la hora de prescribir el fármaco es si el perfil de seguridad se mantiene en poblaciones no seleccionadas y, de modo si cabe más relevante, si con los años de tratamiento pueden surgir complicaciones no previstas en los ensayos clínicos, generalmente limitados a tiempos menores de un año. Hasta ahora, se había demostrado que mepolizumab mantiene ese buen perfil de seguridad y eficacia en un estudio abierto (COSMOS), de extensión de los ensayos un año más. Este nuevo estudio de extensión (COLUMBA), con dosis de 100 mg/4 semanas/sc, para pacientes incluidos previamente en el estudio DREAM, ofrece nuevos datos de seguridad y eficacia tras un seguimiento medio de 3,5 años y en el que algunos pacientes llegaron a recibir el fármaco hasta 4,5 años. Los efectos adversos más frecuentes siguen siendo leves (infecciones respiratorias, empeoramiento del asma, cefalea, dolores en extremidades y espalda, artralgias y bronquitis), así como las reacciones locales en la zona de inyección. Es destacable que las infecciones respiratorias fueron más frecuentes entre pacientes con rinosinusitis crónica al inicio del estudio, y las bronquitis en pacientes con asma de inicio temprano. No obstante, se definen algunas otras que, aunque más esporádicas, es necesario que se destaquen: el 7 % de los pacientes desarrollaron infecciones oportunistas, generalmente por *herpes zoster*. No se registraron infestaciones parasitarias. Se comunicaron reacciones alérgicas hasta en el 2 % de los casos, pero ninguna etiquetada como de anafilaxia. Tampoco se observó una significación clínica específica entre los pacientes que desarrollaron anticuerpos neutralizantes antifármaco, siendo su presencia mayoritariamente transitoria. Los parámetros de eficacia se mantuvieron a lo largo de todo el seguimiento (exacerbaciones, control medido por ACQ-5 y FEV₁, con un incremento medio a 24 semanas de 140 ml que declinó progresivamente hasta la semana 200, en la que la diferencia dejó de ser significativa con respecto al momento inicial). Es cierto que estos resultados deben extenderse a poblaciones no seleccionadas, en registros de vida-real y práctica clínica habitual, pero parecen avalar el uso de mepolizumab a largo plazo en el asma grave eosinofílica.