

Stopping versus continuing long-term mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma (COMET study)

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2022	Eur Respir J.	33,8	Tratamiento	Moore WC, Kornmann O, Humbert M, Poirier C, Bel EH, Kaneko N, et al.	Jan 6;59(1):2100396.

Texto en inglés

Background: the long-term efficacy and safety of mepolizumab for treatment of severe eosinophilic asthma are well established. Here, we examine the clinical impact of stopping mepolizumab after long-term use.

Methods: COMET (NCT02555371) was a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre study. Patients who had completed COLUMBA (NCT01691859) or COSMEX (NCT02135692) and received continuous mepolizumab treatment for ≥ 3 years were randomised 1:1 to stop (switch to placebo) or continue subcutaneous mepolizumab 100 mg every 4 weeks for 52 weeks. Primary end-point: time to first clinically significant exacerbation; secondary end-points: time to first exacerbation requiring hospitalisation/emergency department visit, time to decrease in asthma control (≥ 0.5 -point increase in Asthma Control Questionnaire-5 score from COMET baseline) and blood eosinophil count ratio to COMET baseline. Safety was assessed.

Results: patients stopping ($n = 151$) *versus* continuing ($n = 144$) mepolizumab had significantly shorter times to first clinically significant exacerbation (hazard ratio 1.61, 95% CI 1.17-2.22; $p=0.004$) and decrease in asthma control (hazard ratio 1.52, 95% CI 1.13-2.02; $p=0.005$), and higher blood eosinophil counts at week 52 (270 *versus* 40 cells· μl^{-1} ; ratio (stopping *versus* continuing) 6.19, 95% CI 4.89-7.83; $p < 0.001$). Differences in efficacy outcomes between groups were observed when assessed from week 12 (16 weeks after last mepolizumab dose). Exacerbations requiring hospitalisation/emergency department visit were rare. Adverse events in patients continuing mepolizumab were consistent with previous studies. For patients who stopped mepolizumab, the safety profile was consistent with other eosinophilic asthma populations.

Conclusion: patients who stopped mepolizumab had an increase in exacerbations and reduced asthma control *versus* those who continued.

Suspender *versus* continuar el tratamiento con mepolizumab a largo plazo en el asma eosinofílica grave (estudio COMET)

Antecedentes: la eficacia y la seguridad a largo plazo de mepolizumab para el tratamiento del asma eosinofílica grave están bien establecidas. En este estudio se examina el impacto clínico de suspender el uso de mepolizumab después de un uso a largo plazo.

Métodos: COMET (NCT02555371) fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos. Los pacientes que habían completado COLUMBA (NCT01691859) o COSMEX (NCT02135692) y recibieron tratamiento continuo con mepolizumab durante ≥ 3 años fueron aleatorizados 1:1 para suspender (cambiar a placebo) o continuar con mepolizumab subcutáneo 100 mg cada 4 semanas durante 52 semanas. Objetivo final primario: tiempo hasta la primera exacerbación clínicamente significativa; objetivos secundarios: tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación que requirió hospitalización/visita al servicio de urgencias, tiempo hasta la disminución del control del asma (aumento de $\geq 0,5$ puntos en la puntuación del Asthma Control Questionnaire-5 desde el inicio COMET) y el índice de recuento de eosinófilos en sangre respecto al inicio COMET. Se evaluó la seguridad.

Resultados: los pacientes que suspendieron ($n = 151$) frente a los que continuaron ($n = 144$) mepolizumab tuvieron tiempos significativamente más cortos hasta la primera exacerbación clínicamente significativa (razón de riesgo: 1,61, IC 95%: 1,17-2,22; $p = 0,004$) y una disminución en el control del asma (razón de riesgo: 1,52, IC 95%: 1,13-2,02; $p = 0,005$), y recuentos de eosinófilos en sangre más elevados en la semana 52 (270 frente a 40 células· μl^{-1} ; ratio [suspender frente a continuar]: 6,19, IC 95%: 4,89-7,83; $p < 0,001$). Se observaron diferencias en los resultados de eficacia entre los grupos cuando se evaluaron a partir de la semana 12 (16 semanas después de la última dosis de mepolizumab). Las exacerbaciones que requirieron hospitalización/visita al departamento de emergencia fueron raras. Los eventos adversos en pacientes que continuaron con mepolizumab fueron consistentes con estudios previos. Para los pacientes que suspendieron el tratamiento con mepolizumab, el perfil de seguridad fue consistente con otras poblaciones con asma eosinofílica.

Conclusión: los pacientes que suspendieron mepolizumab tuvieron un aumento de las exacerbaciones y un control reducido del asma frente a los que continuaron.

Comentario del autor (Astrid Crespo Lessmann)

La eficacia y seguridad del tratamiento a largo plazo con mepolizumab en pacientes con asma eosinofílica grave se ha demostrado hasta por 4,5 años en estudios previos. Sin embargo, actualmente se desconoce si la supresión de la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias observada con mepolizumab en el asma eosinofílica grave continúa si los pacientes interrumpen el tratamiento, o si se debería recomendar un tratamiento a largo plazo para el control de su enfermedad.

Un estudio de seguimiento observacional previo de 12 meses de pacientes que suspendieron mepolizumab después de 1 año produjo un aumento posterior del recuento de eosinófilos en sangre a los niveles previos al tratamiento, así como un retorno a las exacerbaciones. El tratamiento a largo plazo puede tener un efecto modificador de la enfermedad sostenido y potencialmente permanente y comprender las respuestas después de parar el tratamiento es de interés. Hasta la fecha no hay datos sobre el impacto de detener la dosis de mepolizumab en adultos y adolescentes, de 100 mg por vía subcutánea después de un largo plazo de uso.

El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto clínico de dejar de administrar mepolizumab a dosis de 100 mg s.c. en pacientes con asma eosinofílica grave después de un largo plazo (≥ 3 años) mediante la evaluación de las tasas de exacerbaciones y otros parámetros clínicos *versus* aquellos que suspendieron el tratamiento con mepolizumab y cambiaron a placebo.

En este estudio se demostró que a las 12 semanas (16 semanas después de la última dosis de mepolizumab) los pacientes que suspendieron el tratamiento a largo plazo (≥ 3 años) con mepolizumab tuvieron un tiempo más corto hasta la primera exacerbación clínicamente significativa, tuvieron un aumento en el recuento de eosinófilos en sangre hasta los niveles previos al tratamiento, y una reducción en el control del asma, la calidad de la vida y la función pulmonar en comparación con los que continuaron con mepolizumab. Estos resultados respaldan que la continuación del tratamiento con mepolizumab tiene beneficios clínicos sostenidos en pacientes con asma eosinofílica grave y apoya aún más que los eosinófilos en sangre son un biomarcador adecuado para la respuesta al tratamiento con mepolizumab.