

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2017	Cochrane Database Syst Rev	6,124	Tratamiento	Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ	9: CD010834.

## Texto en inglés

**BACKGROUND:** This review is the first update of a previously published review in The Cochrane Library (Issue 7, 2015). Interleukin-5 (IL-5) is the main cytokine involved in the activation of eosinophils, which cause airway inflammation and are a classic feature of asthma. Monoclonal antibodies targeting IL-5 or its receptor (IL-5R) have been developed, with recent studies suggesting that they reduce asthma exacerbations, improve health-related quality of life (HRQoL) and lung function. These are being incorporated into asthma guidelines.

**OBJECTIVES:** To compare the effects of therapies targeting IL-5 signalling (anti-IL-5 or anti-IL-5R $\alpha$ ) with placebo on exacerbations, health-related quality of life (HRQoL) measures, and lung function in adults and children with chronic asthma, and specifically in those with eosinophilic asthma refractory to existing treatments.

**SEARCH METHODS:** We searched the Cochrane Airways Trials Register, clinical trials registries, manufacturers' websites, and reference lists of included studies. The most recent search was March 2017.

**SELECTION CRITERIA:** We included randomised controlled trials comparing mepolizumab, reslizumab and benralizumab versus placebo in adults and children with asthma.

**DATA COLLECTION AND ANALYSIS:** Two authors independently extracted data and analysed outcomes using a random-effects model. We used standard methods expected by Cochrane.

**MAIN RESULTS:** Thirteen studies on 6000 participants met the inclusion criteria. Four used mepolizumab, four used reslizumab, and five used benralizumab. One study in benralizumab was terminated early due to sponsor decision and contributed no data. The studies were predominantly on people with severe eosinophilic asthma, which was similarly but variably defined. Eight included children over 12 years but these results were not reported separately. We deemed the risk of bias to be low, with all studies contributing data being of robust methodology. We considered the quality of the evidence for all comparisons to be high overall using the GRADE scheme, with the exception of intravenous mepolizumab because this is not currently a licensed delivery route. All of the anti-IL-5 treatments assessed reduced rates of 'clinically significant' asthma exacerbation (defined by treatment with systemic corticosteroids for three days or more) by approximately half in participants with severe eosinophilic asthma on standard of care (at least medium-dose inhaled corticosteroids (ICS)) with poorly controlled disease (either two or more exacerbations in the preceding year or Asthma Control Questionnaire (ACQ) 1.5 or more). Non-eosinophilic participants treated with benralizumab also showed a significant reduction in exacerbation rates, but no data were available for non-eosinophilic participants, and mepolizumab or reslizumab. We saw modest improvements in validated HRQoL

scores with all anti-IL-5 agents in severe eosinophilic asthma. However these did not exceed the minimum clinically important difference for ACQ and Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), with St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) only assessed in two studies. The improvement in HRQoL scores in non-eosinophilic participants treated with benralizumab, the only intervention for which data were available in this subset, was not statistically significant, but the test for subgroup difference was negative. All anti-IL-5 treatments produced a small but statistically significant improvement in mean pre-bronchodilator forced expiratory flow in one second (FEV1) of between 0.08 L and 0.11 L. There were no excess serious adverse events with any anti-IL-5 treatment, and indeed a reduction in favour of mepolizumab that could be due to a beneficial effect on asthma-related serious adverse events. There was no difference compared to placebo in adverse events leading to discontinuation with mepolizumab or reslizumab, but significantly more discontinued benralizumab than placebo, although the absolute numbers were small (36/1599 benralizumab versus 9/998 placebo). Mepolizumab, reslizumab and benralizumab all markedly reduced blood eosinophils, but benralizumab resulted in almost complete depletion, whereas a small number remained with mepolizumab and reslizumab. The implications for efficacy and/or adverse events are unclear.

**AUTHORS' CONCLUSIONS:** Overall our study supports the use of anti-IL-5 treatments as an adjunct to standard of care in people with severe eosinophilic asthma and poor control. These treatments roughly halve the rate of asthma exacerbations in this population. There is limited evidence for improved HRQoL scores and lung function, which may not meet clinically detectable levels. There were no safety concerns regarding mepolizumab or reslizumab, and no excess serious adverse events with benralizumab, although there remains a question over adverse events significant enough to prompt discontinuation. Further research is needed on biomarkers for assessing treatment response, optimal duration and long-term effects of treatment, risk of relapse on withdrawal, non-eosinophilic patients, children (particularly under 12 years), and comparing anti-IL-5 treatments to each other and, in people eligible for both, to anti-immunoglobulin E. For benralizumab, future studies should closely monitor rates of adverse events prompting discontinuation.

## Terapias anti-IL-5 para el asma

**ANTECEDENTES:** ésta es la primera actualización de una revisión publicada anteriormente en *The Cochrane Library* (número 7, 2015). La interleucina-5 (IL-5) es la principal citoquina involucrada en la activación de los eosinófilos, que causa la inflamación de las vías respiratorias y es una característica clásica del asma. Se han desarrollado anticuerpos monoclonales dirigidos contra IL-5 o su receptor (IL-5R), y estudios recientes sugieren que reducen las exacerbaciones del asma, mejoran la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y la función pulmonar. Éstos se están incorporando en los tratamientos para el asma.

**OBJETIVOS:** comparar los efectos de las terapias dirigidas a la señalización de IL-5 (anti-IL-5 o anti-IL-5R $\alpha$ ) con placebo en las exacerbaciones, medidas de calidad de vida relacionadas con la salud (CVRS) y función pulmonar en adultos y niños con asma crónica, y específicamente en aquellos con asma eosinofílica refractaria a los tratamientos existentes.

**MÉTODOS DE BÚSQUEDA:** se realizaron búsquedas en el Registro de Ensayos de Cochrane Airways, en los registros de ensayos clínicos, en los sitios *web* de los fabricantes y en las listas de referencias de los estudios incluidos. La búsqueda más reciente fue marzo de 2017.

**CRITERIO DE SELECCIÓN:** se incluyeron ensayos controlados aleatorizados que comparaban mepolizumab, reslizumab y benralizumab *versus* placebo en adultos y niños con asma.

**RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS:** dos autores extrajeron y tomaron los datos de forma

independiente, y analizaron los resultados con un modelo de efectos aleatorios. Usamos los métodos estándar adecuados para la Cochrane.

**RESULTADOS PRINCIPALES:** trece estudios sobre 6.000 participantes cumplieron los criterios de inclusión. Cuatro usaron mepolizumab, cuatro usaron reslizumab y cinco usaron benralizumab. Un estudio en benralizumab finalizó temprano debido a la decisión del patrocinador y no aportó datos. Los estudios fueron predominantemente en personas con asma eosinofílica grave, que se definió de manera similar pero variable. Ocho incluyeron niños mayores de 12 años, pero estos resultados no se informaron por separado. Consideramos que el riesgo de sesgo es bajo, y todos los estudios que aportan datos son de metodología sólida. Consideramos que la calidad de la evidencia para todas las comparaciones es alta en general, utilizando el esquema GRADE, con la excepción del mepolizumab intravenoso porque actualmente no es una vía de administración autorizada. Todos los tratamientos anti-IL-5 evaluaron tasas “clínicamente significativas” de reducción de exacerbación del asma (definida por pacientes que hayan recibido tratamiento con glucocorticoides sistémicos durante tres días o más), y en aproximadamente la mitad de los estudios los participantes tenían asma eosinofílica grave (al menos dosis medias de glucocorticoides inhalados [S/C]) con enfermedad mal controlada (dos o más exacerbaciones en el año anterior o con un cuestionario de control del asma (ACQ) de > 1,5 o más). Los participantes no eosinofílicos tratados con benralizumab también mostraron una reducción significativa en las tasas de exacerbación, pero no hubo datos disponibles para los participantes no eosinofílicos, y los tratamientos con mepolizumab o reslizumab. Se observaron mejoras moderadas en las puntuaciones de CVRS validadas con todos los agentes anti-IL-5 en pacientes con asma eosinofílica grave. Sin embargo, éstos no excedieron la diferencia mínima clínicamente importante para el CQQ y el Cuestionario de Calidad de Vida del Asma (AQLQ). Con el Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ) sólo se evaluó en dos estudios. La mejora en las puntuaciones de CVRS en participantes no eosinofílicos tratados con benralizumab, la única intervención para la que hubo datos disponibles en este subconjunto, no fue estadísticamente significativa, pero la prueba de diferencia de subgrupos fue negativa. Todos los tratamientos anti-IL-5 produjeron una pequeña mejoría, aunque estadísticamente significativa en el flujo espiratorio forzado prebroncodilatador del primer segundo (FEV1) de entre 0,08 l y 0,11 l. No hubo eventos adversos excesivos con ningún tratamiento anti-IL-5, y de hecho se observaron menos efectos secundarios a favor del mepolizumab. Esto podría deberse a un efecto beneficioso sobre los eventos adversos graves relacionados con el asma. No hubo diferencias en comparación con el placebo en los eventos adversos que llevaron a la interrupción con mepolizumab o reslizumab, pero se suspendió significativamente más el benralizumab que el placebo, aunque las cifras absolutas fueron pequeñas (36/1.599 de benralizumab *versus* 9/998 de placebo). Con mepolizumab, reslizumab y benralizumab todos los eosinófilos sanguíneos estaban notablemente reducidos, pero el benralizumab provocó una depleción casi completa, mientras que un pequeño número de eosinófilos permaneció con mepolizumab y reslizumab. Las implicaciones para la eficacia y/o los eventos adversos no están claros.

**CONCLUSIONES DE LOS AUTORES:** en general, nuestro estudio apoya el uso de tratamientos anti-IL-5 en personas con asma eosinofílica grave mal controlada. Estos tratamientos reducen aproximadamente a la mitad la tasa de exacerbaciones de asma en esta población. Existen pruebas limitadas de mejores puntuaciones de CVRS y función pulmonar, que pueden no alcanzar los niveles clínicamente significativos. No hubo preocupaciones de seguridad con respecto a mepolizumab o reslizumab, y no hubo efectos adversos excesivos con benralizumab, aunque queda una duda sobre los eventos adversos que fueron lo suficientemente significativos como para provocar la interrupción de este tratamiento. Se necesita investigación adicional sobre biomarcadores para evaluar la respuesta al tratamiento, duración óptima y efectos a largo plazo, así como el riesgo de recaída tras la retirada del tratamiento, el efecto en pacientes no eosinofílicos y en niños (particularmente menores de 12 años), y comparaciones de tratamientos anti-IL-5 entre sí (incluyendo la anti-

inmunoglobulina E). Para benralizumab, los estudios futuros deben monitorear de cerca las tasas de eventos adversos que provocan la interrupción de este tratamiento.

## Comentario del autor (Astrid Crespo Lessman)

Esta actualización analizó trece estudios publicados hasta marzo 2017 con un total de 6.000 personas con asma grave que cumplieron los criterios de inclusión. Comparó los efectos de las terapias dirigidas a la señalización de IL-5 (anti-IL-5 o anti-IL-5R $\alpha$ ) con placebo (4 con mepolizumab, 4 con reslizumab y 5 con benralizumab) y valoró su efecto en las exacerbaciones, medidas de calidad de vida relacionadas con la salud (CVRS), función pulmonar, efectos en un biomarcador de sangre y efectos secundarios en adultos y niños con asma eosinofílica refractaria a los tratamientos existentes.

Los resultados de estos estudios demostraron que los participantes con asma grave que tenían un gran número de eosinófilos en la sangre se beneficiaron de tomar mepolizumab, reslizumab o benralizumab, reduciendo el número de exacerbaciones de asma. Asimismo, se detectaron efectos beneficiosos en la función pulmonar y en la calidad de vida.

Esta revisión concluye apoyando las directrices internacionales que plantean que estos tratamientos pueden agregarse al tratamiento estándar en personas con asma grave. Sin embargo, consideran que es necesaria una mayor investigación en algunos aspectos, como la forma de evaluar la respuesta al tratamiento y el tiempo de duración, así como una monitorización más de cerca de las tasas de efectos adversos para el benralizumab.

Los revisores consideran que la evidencia incluida en esta revisión se basa en estudios muy bien diseñados, con bajo riesgo de sesgo y con una alta-moderada calidad científica.