

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

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2017	Am J Respir Crit Care Med	13,204	Tratamiento	Mukherjee M, Aleman Paramo F, Kjarsgaard M, Salter B, Nair G, LaVigne N, et al.	doi: 10.1164/rccm.201707-1323OC

## Texto en inglés

**BACKGROUND:** Clinical benefits of fixed-dose 100 mg subcutaneous (SC) mepolizumab in prednisone-dependent patients are modest when sputum eosinophilia is not adequately controlled. This study compared treatment response of weight-adjusted intravenous (IV) Reslizumab in patients previously treated with 100 mg SC Mepolizumab.

**METHOD:** 10 prednisone-dependent asthmatics (sputum eosinophils >3% and blood eosinophils > 300cells/ $\mu$ L), who had previously received Mepolizumab (100 mg SC Q4W) for at least 1 year, received two infusions of placebo (Q4W) followed by 4 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>, ACQ, sputum and blood eosinophil peroxidase, IL-5, innate lymphoid cells group 2 (ILC2), eosinophil progenitor cells, and autoimmune responses.

**RESULTS:** IV Reslizumab attenuated sputum eosinophils by 91.2% (P = 0.003), blood eosinophil counts by 87.4% (P = 0.004) and sputum EPX levels by 65.5% (P = 0.03) compared to placebo. Attenuation of both local and systemic eosinophilia was associated with statistically significant improvements in FEV<sub>1</sub> (P = 0.004) and ACQ-5 scores (P = 0.006). Decrease in sputum eosinophil % was greater with Reslizumab (by 42.7%) compared to Mepolizumab (by 5.0%) and this was associated with greater improvement in ACQ (P = 0.01) (ANCOVA of  $\Delta$  between pre and post, mepolizumab vs reslizumab, adjusted for baseline prednisone). Changes in sputum IL-5 and anti-EPX IgG post 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 asthmatics, with associated improvement in asthma control. Clinical trial registration available at [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), ID NCT02559791.

## Reslizumab intravenoso ajustado por peso en asma grave con

## respuesta inadecuada al mepolizumab subcutáneo a dosis fija

**ANTECEDENTES:** los beneficios clínicos del mepolizumab a dosis fija de 100 mg subcutáneo (SC) en pacientes dependientes de prednisona son moderados cuando la eosinofilia del esputo no se controla adecuadamente. Este estudio comparó la respuesta al tratamiento del reslizumab intravenoso (IV) ajustado al peso en pacientes tratados previamente con 100 mg de mepolizumab SC.

**MÉTODO:** 10 pacientes con asma dependientes de prednisona (eosinófilos de esputo > 3 % y eosinófilos en sangre > 300 células/ $\mu$ l), que habían recibido previamente mepolizumab (100 mg SC Q4W) durante al menos 1 año, recibieron dos infusiones de placebo (Q4W) seguidas de 4 infusiones de reslizumab Q4W 3,0 mg/kg en un ensayo secuencial simple, ciego y controlado con placebo. El objetivo principal fue la reducción de eosinófilos en esputo y sangre. Los objetivos secundarios incluyeron FEV<sub>1</sub>, ACQ, peroxidasa eosinofílica (EPX) en esputo y sangre, niveles de IL-5, células linfoides innatas grupo 2 (ILC2), células progenitoras de eosinófilos y respuestas autoinmunes.

**RESULTADOS:** el reslizumab IV atenuó los eosinófilos en esputo en 91,2 % (p = 0,003), los recuentos de eosinófilos en sangre en 87,4 % (p = 0,004) y los niveles de EPX en el esputo en 65,5 % (p = 0,03) en comparación con el placebo. La atenuación de la eosinofilia local y sistémica se asoció con mejorías estadísticamente significativas en las puntuaciones de FEV<sub>1</sub> (p = 0,004) y ACQ-5 (p = 0,006). La disminución de eosinófilos en esputo fue mayor con reslizumab (42,7 %) en comparación con mepolizumab (5,0 %) y esto se asoció con una mayor mejoría en ACQ (p = 0,01) (ANCOVA de  $\Delta$  entre pre y post, mepolizumab vs. reslizumab, ajustado para la prednisona basal). Los cambios en la IL-5 del esputo y de la IgE anti-EPX después de la terapia anti-IL-5 fueron predictores de respuesta.

**CONCLUSIONES:** el reslizumab IV ajustado al peso fue superior al mepolizumab SC a dosis fija para atenuar la eosinofilia de las vías respiratorias en los asmáticos dependientes de la prednisona, con la mejora asociada en el control del asma. Hay un registro de ensayos clínicos disponible en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), ID NCT02559791.

### Comentario del autor (Astrid Crespo Lessman)

Dentro de los anticuerpos monoclonales anti-IL-5, mepolizumab y reslizumab son terapias efectivas para el asma eosinofílica. Mientras que el mepolizumab está aprobado como una dosis fija de 100 mg SC, reslizumab se administra como una dosis ajustada al peso de 3 mg/kg intravenoso (IV). Si bien ambos medicamentos reducen los niveles de eosinófilos en sangre a niveles normales, la dosificación ajustada por peso de reslizumab IV suprime mejor los eosinófilos del esputo, y esto se asocia con un mejor control del asma y del FEV<sub>1</sub> en pacientes asmáticos corticodependientes. En este estudio, 10 asmáticos dependientes de prednisona (eosinófilos de esputo > 3 % y eosinófilos en sangre > 300 células/ $\mu$ l), que habían recibido previamente mepolizumab (100 mg SC Q4W) durante al menos 1 año, recibieron dos infusiones de placebo (Q4W) seguidas de 4 infusiones de reslizumab Q4W (3,0 mg/kg). El objetivo principal fue la reducción de eosinófilos en esputo y sangre. Dentro de los objetivos secundarios se incluyeron: el FEV<sub>1</sub>, el ACQ, la peroxidasa eosinofílica en esputo y sangre, y los niveles de IL-5 en esputo, entre otros.

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 intravenoso 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-IL-5 en lugar de sólo el recuento de eosinófilos en sangre.

Este estudio tiene diversas limitaciones:

a) El tamaño muestra.

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 la terapia dirigida al receptor de IL-5 es mejor que la terapia dirigida al ligando de la IL-5.