



# Mepolizumab and Exacerbations of Refractory Eosinophilic Asthma

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2009	N Engl J Med		Tratamiento	Pranabashis H, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A	2009; 360: 973-84

## Texto en inglés

### BACKGROUND:

Exacerbations of asthma are associated with substantial morbidity and mortality and with considerable use of health care resources. Preventing exacerbations remains an important goal of therapy. There is evidence that eosinophilic inflammation of the airway is associated with the risk of exacerbations.

### METHODS:

We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of 61 subjects who had refractory eosinophilic asthma and a history of recurrent severe exacerbations. Subjects received infusions of either mepolizumab, an anti-interleukin-5 monoclonal antibody (29 subjects), or placebo (32) at monthly intervals for 1 year. The primary outcome measure was the number of severe exacerbations per subject during the 50-week treatment phase. Secondary outcomes included a change in asthma symptoms, scores on the Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ, in which scores range from 1 to 7, with lower values indicating more severe impairment and a change of 0.5 unit considered to be clinically important), forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) after use of a bronchodilator, airway hyperresponsiveness, and eosinophil counts in the blood and sputum.

### RESULTS:

Mepolizumab was associated with significantly fewer severe exacerbations than placebo over the course of 50 weeks (2.0 vs. 3.4 mean exacerbations per subject; relative risk, 0.57; 95% confidence interval [CI], 0.32 to 0.92; P=0.02) and with a significant improvement in the score on the AQLQ (mean increase from baseline, 0.55 vs. 0.19; mean difference between groups, 0.35; 95% CI, 0.08 to 0.62; P=0.02). Mepolizumab significantly lowered eosinophil counts in the blood (P<0.001) and sputum (P=0.002). There were no significant differences between the groups with respect to symptoms, FEV<sub>1</sub> after bronchodilator use, or airway hyperresponsiveness. The only serious adverse events reported were hospitalizations for acute severe asthma.

### CONCLUSIONS:

Mepolizumab therapy reduces exacerbations and improves AQLQ scores in patients with refractory eosinophilic asthma. The results of our study suggest that eosinophils have a role as important effector cells in the pathogenesis of severe exacerbations of asthma in this patient population. (Current Controlled Trials number, ISRCTN75169762.)

# Mepolizumab y exacerbaciones del asma eosinofílica refractaria

**Antecedentes:** las exacerbaciones del asma se asocian con una elevada morbilidad y mortalidad y un gasto considerable de los recursos en salud. La prevención de las exacerbaciones sigue siendo un objetivo importante de la terapia. Hay evidencia de que la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias se asocia con el riesgo de exacerbaciones.

**Métodos:** se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos de 61 sujetos que tenían asma eosinofílica refractaria y antecedentes de exacerbaciones graves recurrentes. Los sujetos recibieron mepolizumab, un anticuerpo monoclonal de la anti-interleucina-5 (29 sujetos) o placebo (32) a intervalos mensuales durante 1 año. El objetivo primario fue el número de exacerbaciones graves por sujeto durante la fase de tratamiento de 50 semanas. Los objetivos secundarios incluyeron cambios en los síntomas de asma, puntuaciones del Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ, en el que las puntuaciones van de 1 a 7, los valores más bajos indican mayor deterioro grave, y un cambio de 0,5 unidades se considera clínicamente importante), volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV<sub>1</sub>) tras el uso de un broncodilatador, la hiperreactividad de las vías respiratorias, y el recuento de eosinófilos en sangre y esputo.

**Resultados:** mepolizumab se asoció significativamente menos con exacerbaciones graves que el placebo en el transcurso de 50 semanas (2,0 frente a 3,4 exacerbaciones media por sujeto, riesgo relativo, 0,57, IC 95 %, 0,32-0,92;  $p = 0,02$ ) y con una mejoría significativa en la puntuación AQLQ (incremento medio respecto al valor basal, 0,55 frente a 0,19; diferencia de medias entre los grupos, 0,35, IC 95 %, 0,08-0,62;  $p = 0,02$ ). Mepolizumab redujo significativamente el recuento de eosinófilos en la sangre ( $p < 0,001$ ) y el esputo ( $p = 0,002$ ). No hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto a los síntomas, el FEV<sub>1</sub> tras el uso de broncodilatador o la hiperreactividad bronquial. Los eventos adversos graves comunicados fueron hospitalizaciones por asma aguda grave.

**Conclusiones:** la terapia con mepolizumab reduce las exacerbaciones y mejora las puntuaciones AQLQ en pacientes con asma eosinofílica refractaria. Los resultados de nuestro estudio sugieren que los eosinófilos tienen un papel importante como células efectoras en la patogenia de las exacerbaciones graves de asma en esta población de pacientes.

## Comentario del autor (Dr. Fernando Gómez Ruiz)

Las exacerbaciones en el asma se asocian a una elevada morbilidad y mortalidad y a un considerable incremento de costes en salud. Están estrechamente relacionadas con el aumento de la inflamación de la vía aérea, inflamación fundamentalmente eosinofílica que puede ser particularmente importante, ya que la infiltración de la mucosa por eosinófilos activados se ve en los exámenes *post-mortem* de pacientes que han muerto de asma aguda grave, y los marcadores de inflamación eosinofílica de las vías respiratorias se incrementan antes de la aparición de exacerbaciones inducidas por la retirada del tratamiento con corticosteroides. Además, las estrategias que controlan la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias, así como las manifestaciones clínicas de asma, están asociadas con una reducción en la frecuencia de las exacerbaciones. Este trabajo se plantea bajo la hipótesis de que los eosinófilos son importantes en la patogénesis de las exacerbaciones del asma mediante el estudio del efecto del tratamiento con mepolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra la interleucina-5, inhibidor selectivo y eficaz de la inflamación eosinofílica, durante 12 meses, en la frecuencia de las exacerbaciones en sujetos que tenían asma refractaria y la evidencia de la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias a pesar

del tratamiento con dosis altas de corticosteroides. Los objetivos secundarios incluyeron la evaluación de los efectos del tratamiento sobre los síntomas del asma, la calidad de vida relacionada con el asma, el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV<sub>1</sub>) y, puesto que la inflamación eosinofílica crónica de la vía respiratoria puede estar asociada con la remodelación, la evaluación de la estructura de la vía aérea, valorada con tomografía computarizada. Se encontró que el tratamiento con mepolizumab redujo significativamente el número de exacerbaciones de asma y el aumento de la calidad de vida relacionada con asma en los sujetos que tenían asma eosinofílica refractaria y antecedentes de exacerbaciones recurrentes. No hubo una mejoría significativa en los síntomas, FeNO o FEV<sub>1</sub>, medidas que se utilizan comúnmente en los pacientes con asma refractaria, y mostró una mejoría pequeña pero significativa en la calidad de vida en los tratados con mepolizumab, tal vez reflejando el valor que representa para los pacientes la prevención de las exacerbaciones. Se encontró que el espesor de la pared de las vías respiratorias y el área total de la pared, medido por la tomografía computarizada, se redujeron en los sujetos que fueron tratados con mepolizumab en comparación con los que recibieron placebo. El efecto terapéutico que se observó con el tratamiento con mepolizumab muestra cómo podemos aprender más acerca de la patogénesis de las diferentes respuestas de las vías respiratorias mediante el estudio de los inhibidores selectivos de la inflamación. Los pacientes que fueron incluidos en este estudio tenían asma eosinofílica refractaria a pesar del tratamiento máximo tolerado, que en muchos casos incluye el uso regular de corticosteroides orales.