

Mepolizumab (▼ Nucala®, Glaxo SmithKline) en asma eosinofílica

RESUMEN

El mepolizumab es un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente y con elevada afinidad a la cadena α del receptor de la interleucina 5 (IL-5R α), impidiendo las acciones de la IL-5 sobre el ciclo biológico de los leucocitos eosinófilos; en este sentido, la inflamación eosinofílica identifica un fenotipo de asma que representa el 40-60% de todos los casos, cuyo nivel de gravedad se correlaciona con la cantidad de eosinófilos en sangre y esputo. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento adicional en pacientes adultos con asma eosinofílica refractaria grave. Los datos procedentes de dos ensayos clínicos controlados con placebo muestran que el empleo de mepolizumab es capaz de reducir en torno al 50% la tasa de exacerbaciones en pacientes con cuadros graves de asma eosinofílica mal controlados con altas dosis de corticosteroides inhalados o incluso con sistémicos, así como en pacientes previamente tratados con omalizumab. Asimismo, es capaz de reducir en algún grado las necesidades de utilización de corticosteroides sistémicos. El medicamento tiene una buena tolerabilidad general e incluso con una menor incidencia global de eventos adversos que el propio placebo, siendo los más comunes la cefalea y el dolor de espalda. El mepolizumab inaugura una nueva diana farmacológica, al actuar directamente sobre la principal vía de señalización bioquímica que controla el ciclo vital de los eosinófilos, cuyo protagonismo en el asma ya ha sido puesto de relieve. Por otro lado, la tasa de reducción de la frecuencia de las exacerbaciones en este tipo de pacientes – prácticamente en el último escalón terapéutico del asma - es sustancial, sobre todo si se tiene en cuenta la ausencia de opciones más allá de utilizar dosis creciente de corticosteroides sistémicos. En este sentido, el ahorro del consumo de estos últimos es una buena noticia, en la medida en que la gran mayoría de los pacientes con asma grave tratados con corticosteroides sistémicos, presentan notables complicaciones relacionadas o potenciadas por estos (cataratas, obesidad, diabetes tipo 2, osteoporosis, dispepsia, hipertensión, etc.).

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

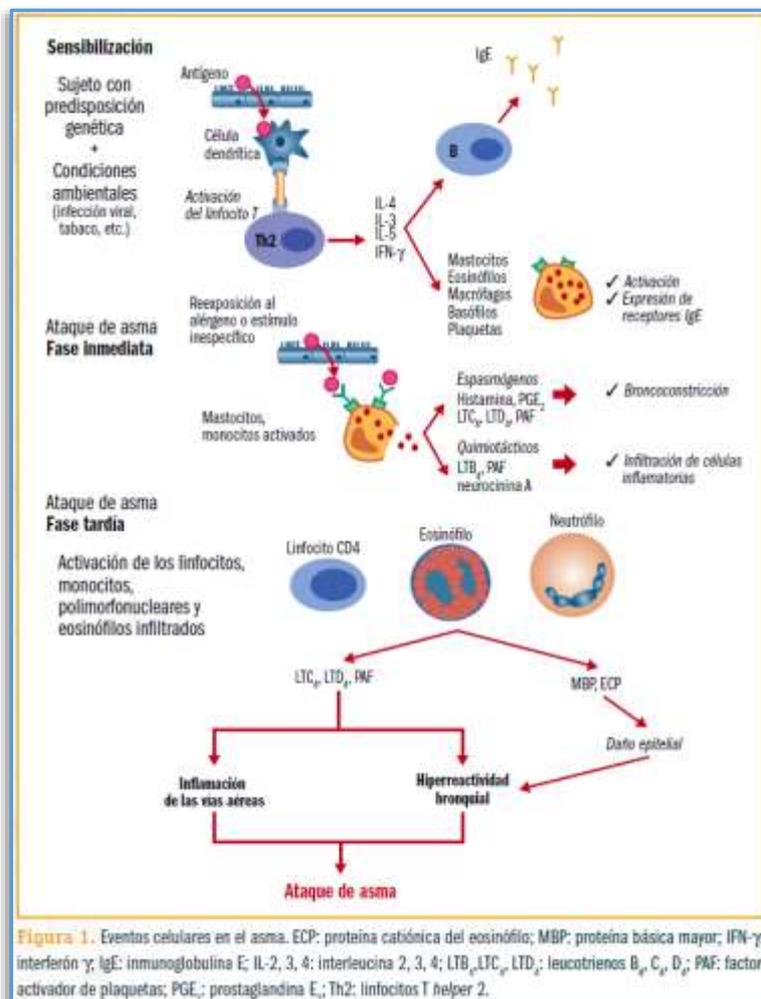
El asma es un síndrome que comparten manifestaciones clínicas similares en apariencia pero de causas diferenciadas. Ello supone que sea complejo el alcanzar una definición precisa y exacta de la enfermedad, existiendo varias definiciones para la misma. Se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente (Cortijo, 2014).

El asma es un problema de salud de elevada prevalencia y, aunque las formas graves de la enfermedad solo suponen el 10% de todos los casos, en el resto hay importantes implicaciones en la esperanza y calidad de vida de las personas que la padecen, generando un importante consumo de recursos sanitarios y notables costes sociales. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el asma es la séptima enfermedad más prevalente en el mundo, con cerca de 235 millones de afectados. La cifra de afectados en Europa es de alrededor de 29 millones. Además, supone la quinta causa de muerte en los países desarrollados. En el territorio español, la prevalencia de síntomas asmáticos en niños se ha mantenido constante en los niños de 13-14 años, mientras que ha sufrido un aumento significativo en el grupo de 6-7 años. En los adultos la prevalencia es inferior a la de los países anglosajones y centroeuropeos. El *Estudio Europeo de Salud Respiratoria* constató en nuestro país unas tasas del 4,7% en Albacete, 3,5% en Barcelona, 1,7% en Oviedo, 1,1% en Galdakao (Vizcaya) y 1% en Huelva. Y lo que es más preocupante: un 52% de las personas con asma no habían sido diagnosticadas y hasta un 26% de éstas, a pesar de padecer síntomas frecuentes, no seguía ningún tratamiento.

El asma en adultos se clasifica, por el grado de gravedad, en cuatro categorías: intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave. En los niños se definen dos patrones principales: asma episódica y asma persistente. El asma episódica puede ser ocasional o frecuente, dependiendo del número de crisis que presente. El asma persistente en el niño no puede considerarse como leve, sino que al menos es moderada o grave. Existe un *fenotipo mixto EPOC-asma*, caracterizado por la presencia de una obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo, acompañada de síntomas o signos de una reversibilidad aumentada de la obstrucción.

Los síntomas y signos clínicos característicos del asma son:

- i) *Obstrucción bronquial reversible*, con manifestación clínica como episodios de disnea y tos. El término reversible indica que responde bien a la medicación broncodilatadora. Se considera aceptable una respuesta de FEV₁* superior al 15%.
- ii) *Inflamación*: Las alteraciones histológicas consisten básicamente en: a) infiltración de la mucosa por eosinófilos activados que segregan diversos productos citotóxicos (anión superóxido, proteína básica mayor, proteína catiónica, peroxidasa y neurotoxina), linfocitos T-helper (CD4+) y mastocitos; b) descamación de células epiteliales; y c) engrosamiento de la membrana basal por incremento de los depósitos de colágeno de los tipos I, III y V, junto con fibronectina.
- iii) *Hiperreactividad bronquial*: la descamación y el daño del epitelio de las vías aéreas permite la exposición directa a irritantes de las terminaciones nerviosas subepiteliales, lo cual provoca reflejos axónicos locales y reflejos vagales que pueden producir broncoconstricción, hipersecreción de moco, tos y vasodilatación con extravasación, lo que ocasiona edema e infiltración de células inflamatorias. La hiperreactividad bronquial se ha atribuido a distintas causas (entre otras, a anomalías de la inervación adrenérgica, a alteraciones en las catecolaminas circulantes, a defectos de los receptores β-adrenérgicos y/o al aumento del tono vagal).



En un ataque de asma se produce un desequilibrio en la relación ventilación-perfusión con un aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno, lo cual implica la disminución de la presión parcial de O₂ en sangre. Además, este desacoplamiento ventilación-perfusión implica un aumento del espacio muerto fisiológico y, si la ventilación alveolar no aumenta lo suficiente, se produce un aumento de la presión parcial de dióxido de carbono (PCO₂). En suma, la hipoxemia que acompaña el ataque de asma suele ser moderada y responde favorablemente al aumento de la concentración de oxígeno inspirado. La evolución de la PCO₂ depende de la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo y la aparición de fatiga muscular respiratoria.

La obstrucción bronquial que se produce en un ataque agudo de asma exige un aumento significativo del trabajo

respiratorio como consecuencia del incremento en la resistencia pulmonar como en la carga elástica pulmonar, así como una menor eficiencia en la contracción del diafragma debido a la pérdida parcial de su curvatura por la hiperinsuflación pulmonar.

* FEV₁: Volumen espiratorio máximo en el primer segundo de la espirometría forzada.

En realidad, el asma no es una enfermedad única, sino más bien un síndrome con una amplia heterogeneidad de fenotipos y endotipos, ligados a diversos mecanismos celulares y biomoleculares. El asma ha pasado de ser considerada una reacción de hipersensibilidad de tipo I, en la que lo importante era el episodio de broncoespasmo desencadenado por la liberación de mediadores tras la desgranulación del mastocito al producirse la reacción alérgeno-inmunoglobulina E (IgE) específica, a ser interpretada en la actualidad como un proceso inflamatorio crónico de las vías aéreas puesto en marcha por una serie de factores desencadenantes, entre los que cabe destacar determinadas actividades profesionales, ejercicio físico, infecciones, fármacos (betabloqueantes y, especialmente, AINE, en particular el ácido acetilsalicílico), reflujo gastroesofágico y ciertos factores emocionales. Sin embargo, con mucho, el factor más frecuentemente desencadenante del asma es la **alergia**.

Los alérgenos involucrados son proteínas de los reinos animal y vegetal. En España, los procedentes de los ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* y *D. farinae*) son los alérgenos más comunes. Otros alérgenos proceden de pólenes (gramíneas [*Secale cereale*, *Triticum sativum*, etc.], hierbas [*Plantago lanceolata*, *Parietaria judaica*], árboles [*Corylus avellana*, *Olea* sp.]), hongos [*Alternaria* sp., *Aspergillus* sp., *Cladosporium* sp., etc.] y animales [epitelios y fluidos biológicos de gato, perro, rata, etc.].

El proceso de asma alérgico comienza con la **sensibilización**. En individuos con predisposición genética (susceptibilidad a antígenos como el polen, el polvo doméstico, etc.) y en determinadas condiciones ambientales (infección viral, humo de tabaco, etc.), se produce la interacción del antígeno con las células dendríticas y la posterior activación de la población de linfocitos T, los cuales generan citocinas que promueven la diferenciación y activación de los eosinófilos (interleucina 5, IL-5), la expresión de receptores de la IgE en los mastocitos y eosinófilos (IL-4), la expresión por parte del epitelio de receptores que atraen a los eosinófilos (IL-4) y la producción y liberación de IgE por parte de linfocitos B.

La reexposición al alérgeno produce un episodio agudo o **ataque de asma**, el cual se presenta en dos fases – inmediata y tardía–, aunque en algunos sujetos sólo se produce una única fase. La **fase inmediata** se caracteriza por la aparición de un espasmo en el músculo liso bronquial. Se produce porque el antígeno interactúa con el mastocito que había expresado y fijado la IgE a sus receptores en la **sensibilización**, liberando principalmente histamina, leucotrienos C₄ y D₄ (LTC₄ y LTD₄), responsables del broncoespasmo; aunque también son liberados otros mediadores (prostaglandina D₂ [PGD₂], neurocinina A, LTB₄), los cuales provocan una migración de células inflamatorias – eosinófilos y monocitos – hacia esa zona anatómica. La **fase tardía o respuesta diferida** ocurre en un tiempo variable desde la inicial exposición al antígeno (6-8 horas). Suele ser nocturna. Esta fase es claramente la progresión de una reacción inflamatoria iniciada en la primera fase, la cual conlleva un acúmulo local de eosinófilos. Se piensa que los gránulos de los eosinófilos infiltrantes liberan mediadores citotóxicos que afectan al epitelio respiratorio ciliado.

Como se ve, son numerosas las células inflamatorias implicadas en el asma:

- **Eosinófilos:** Representan el 1-6% de todos los leucocitos circulantes. La prevalencia de la inflamación eosinofílica identifica un fenotipo de asma, que representa el 40-60% de todos los casos de asma; cuyo nivel de gravedad se correlaciona con la cantidad de eosinófilos en sangre y esputo. En estos pacientes los eosinófilos activados, mientras que su apoptosis está inhibida, e contienen enzimas inflamatorias responsables del daño epitelial y generan mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria. Los eosinófilos disponen de receptores de tipo IgE que son capaces de internalizar los complejos antígeno-anticuerpo, liberando mediadores inflamatorios. Tienen gránulos que contienen diversos mediadores de las reacciones alérgicas, tales como histaminasa y arilsulfatasa. Asimismo, son capaces de segregar leucotrienos, que juegan un papel importante en la fisiopatología del asma, al provocar broncoconstricción e hipersecreción de moco. El ciclo biológico completo de los eosinófilos, desde su producción en la médula ósea hasta alcanzar el lugar donde se ha producido un proceso inflamatorio, de la producción a su reclutamiento, de la activación a la apoptosis, está estrictamente modulado por la interleucina 5 (IL-5) y su receptor específico (IL-5R).
- **Células dendríticas:** Existen dos poblaciones bien diferenciadas, la **mieloide** (tipo 1), originada en la médula ósea y la **plasmocitoide** (tipo 2), originada en tejido linfoide. Ambos tipos son detectables

en la sangre, pero los asmáticos presentan un exceso de tipo 2 (plasmocitoides). El alérgeno es capaz de activarlas de forma directa, ya que pueden desplegar en su superficie receptores de alta afinidad para la IgE. Dada la cercanía que existe entre los cuerpos de las células dendríticas, las células epiteliales y las terminales nerviosas no mielinizadas, es posible que estas células desempeñen un rol en los fenómenos de hiperreactividad bronquial e inflamación neurogénica

- **Células epiteliales:** El epitelio de las vías aéreas no ejerce una simple función de barrera, sino que es capaz de sintetizar diversas sustancias con acción biológica como el ácido araquidónico, óxido nítrico, endotelinas, citocinas y factores de crecimiento. Así es capaz de modular la función del músculo liso.
- **Linfocitos T:** Están elevados en la vía aérea, con un desequilibrio en la relación de células CD4+ en comparación con las CD8+
- **Mastocitos:** Están aumentados, tanto en el epitelio como infiltrando el músculo liso de la pared. Su activación da lugar a la liberación de mediadores con efecto broncoconstrictor y proinflamatorio. Producen citocinas que mantienen y promueven la inflamación
- **Neutrófilos:** Están elevados en la vía aérea de algunos pacientes con asma grave, durante las exacerbaciones, en caso de tabaquismo y en casos de asma relacionada con el trabajo
- **Macrófagos:** Pueden ser activados por alérgenos a través de receptores de baja afinidad para la IgE y liberar sus mediadores, que amplifican la respuesta inflamatoria
- **Fibroblastos:** Por los estímulos de citocinas como la IL-4 y la IL-13, se convierten en células inflamatorias activadas, participando tanto en la inflamación como en la remodelación. El número de fibroblastos y miofibroblastos activados en casos de asma se halla aumentado, fenómeno que adquiere aún mayor intensidad después de una provocación con alérgenos

El objetivo principal del tratamiento del asma es lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir su mortalidad. Las **exacerbaciones** (ataques o crisis) de asma son episodios agudos o subagudos caracterizados por un aumento progresivo de uno o más de los síntomas típicos (disnea, tos, sibilancias y opresión torácica) acompañados de una disminución del flujo espiratorio (FEV₁). Según la rapidez de instauración de las crisis, existen dos tipos: las de instauración lenta (normalmente en días o semanas) y las de instauración rápida (en menos de 3 horas), que deben identificarse por tener causas, patogenia y pronóstico diferentes.

Las crisis de **instauración lenta** (más del 80% de las que acuden a urgencias) se deben frecuentemente a infecciones respiratorias altas o a un mal control de la enfermedad por mala adhesión terapéutica; el mecanismo fundamental del deterioro es la inflamación y la respuesta al tratamiento es también lenta; mientras que las de instauración rápida se deben a alérgenos inhalados, ingestión de fármacos (AINE o fármacos betabloqueantes), alimentos (por los aditivos y conservantes) o estrés emocional; el mecanismo es el broncoespasmo y, aunque tienen una mayor gravedad inicial (con riesgo de intubación y muerte), la respuesta al tratamiento es mejor y más rápida. La intensidad de las exacerbaciones es variable, cursando en ocasiones con síntomas leves e indetectables por el paciente y en otras con episodios muy graves que ponen en peligro su vida.

El objetivo inmediato del tratamiento de una crisis es preservar la vida del paciente revirtiendo la obstrucción al flujo aéreo y la hipoxemia si está presente, de la forma más rápida posible, y posteriormente instaurar o revisar el plan terapéutico para prevenir nuevas crisis. La pauta de tratamiento en la exacerbación leve debe incluir la administración de **broncodilatadores agonistas β₂-adrenérgicos** de acción rápida, glucocorticoides orales y oxígeno (si es necesario). Los agonistas β₂-adrenérgicos de acción corta inhalados son los fármacos broncodilatadores más eficaces y rápidos en el tratamiento de la exacerbación asmática. Si en las primeras 2 horas del tratamiento se constata una evolución favorable (desaparición de síntomas, FEV₁ superior al 80% del teórico o del mejor valor personal del paciente) y ésta se mantiene durante 3-4 horas, no son necesarios más tratamientos. Sin embargo, en pacientes no controlados adecuadamente con combinaciones inhaladas de corticosteroides y agonistas β₂ adrenérgicos de acción corta administradas a demanda, puede recurrirse

a combinaciones similares en las que el agonista β_2 sea de acción prolongada (salmeterol, formoterol, vilanterol, etc.).

En el **tratamiento de mantenimiento del asma** se distinguen varios escalones de complejidad creciente, según la respuesta que manifieste el paciente. En todos ellos, no obstante, se pueden utilizar agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta administradas a demanda:

- Glucocorticoide inhalado a dosis bajas; alternativamente: antileucotrieno (montelukast, zafirlukast).
- Glucocorticoide inhalado a dosis bajas + agonista β_2 -adrenérgico de acción larga; alternativamente: glucocorticoide inhalado a dosis medias o glucocorticoide inhalado a dosis bajas + antileucotrieno.
- Glucocorticoide inhalado a dosis medias + agonista β_2 -adrenérgico de acción larga; alternativamente: glucocorticoide inhalado a dosis medias + antileucotrieno
- Glucocorticoide inhalado a dosis altas + agonista β_2 -adrenérgico de acción larga; añadir antileucotrieno y/o teofilina y/u omalizumab
- Glucocorticoide inhalado a dosis altas + agonista β_2 -adrenérgico de acción larga + glucocorticoides orales; añadir antileucotrieno y/o teofilina y/u omalizumab

El uso de **glucocorticoides sistémicos** acelera la resolución de las exacerbaciones. Excepto en crisis muy leves, deben administrarse siempre, especialmente si: a) no se consigue una reversión de la obstrucción de las vías respiratorias con agonistas β_2 -adrenérgicos de acción rápida inhalados; b) el paciente estaba tomando ya glucocorticoides orales; c) el paciente ha tratado ya su pérdida de control previa con otras opciones terapéuticas sin éxito; d) existen antecedentes de exacerbaciones previas que requirieron glucocorticoides orales.

Los **anticuerpos monoclonales** han abierto un importante capítulo en el tratamiento de mantenimiento del asma. Básicamente, se contemplan las siguientes vías inmunofarmacológicas:

- Impedir la unión de la inmunoglobulina (Ig) E a sus receptores en los mastocitos y basófilos inhibiendo la reacción de hipersensibilidad inmediata y la subsiguiente cascada inflamatoria: omalizumab.
- Bloquear la producción o actividad de citocinas proinflamatorias implicadas, como la IL-5: pomalizumab.
- Antagonizar el efecto de ciertos neuropéptidos, sobre todo receptores de neurocininas implicadas en la inflamación neurogénica.

Finalmente, la **inmunoterapia con alérgenos específicos** es un tratamiento de mantenimiento indicado en el asma alérgica bien controlada, siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por la inmunoglobulina E frente a aeroalérgenos comunes, y se utilicen extractos bien estandarizados.

ACCIÓN Y MECANISMO

El mepolizumab es un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente y con elevada afinidad a la cadena α del receptor de la interleucina 5 (IL-5R α), impidiendo las acciones de la IL-5 sobre el ciclo biológico de los leucocitos eosinófilos. Ha sido autorizado para el tratamiento adicional en pacientes adultos con asma eosinofílica refractaria grave.

La prevalencia de la inflamación eosinofílica identifica un fenotipo de asma, que representa el 40-60% de todos los casos de asma; cuyo nivel de gravedad se correlaciona con la cantidad de eosinófilos en sangre y esputo. En estos pacientes los eosinófilos activados, mientras que su apoptosis está inhibida, e contienen enzimas inflamatorias responsables del daño epitelial y generan mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria. Los eosinófilos disponen de receptores de tipo IgE que son capaces de internalizar los complejos antígeno-anticuerpo, liberando mediadores inflamatorios. Tienen gránulos que contienen diversos mediadores de las reacciones alérgicas, tales como histaminasa y arilsulfatasa. Asimismo, son capaces de segregar leucotrienos, que juegan un papel importante en la fisiopatología del asma, al provocar broncoconstricción e hipersecreción de moco. El ciclo biológico completo de los eosinófilos, desde su producción en la médula ósea hasta alcanzar el lugar donde se ha producido un

proceso inflamatorio, de la producción a su reclutamiento, de la activación a la apoptosis, está estrictamente modulado por la interleucina 5 (IL-5) y su receptor específico (IL-5R).

La estructura molecular del IL-5R está formada por dos cadenas, la α (IL-5R α /VD125), que se une exclusivamente a la IL-5, y la β (β c/CD131), a la que se unen la IL-3 y el Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos (GM-CSF), a través de un dominio extracelular. El bloqueo del receptor IL-5R α por el mepolizumab provoca una reducción media del 80-90% del número de eosinófilos en los pacientes tratados.

ASPECTOS MOLECULARES

El mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG₁ κ formado por dos cadenas peptídicas pesadas (cada una con 449 aminoácidos) y dos ligeras (220). Las cadenas ligeras y pesadas están ligadas por un único puente disulfuro (-S-S-), mientras que las dos pesadas los están entre ellas por dos. Las dos cadenas pesadas están glucosiladas en el resto de asparagina 299 con oligosacáridos complejos. El peso molecular total del mepolizumab es de 149 kDa.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del mepolizumab han sido adecuadamente contrastadas en las indicaciones autorizadas mediante tres ensayos clínicos de fase 3 (confirmatorios de eficacia y seguridad), multicéntricos y multinacionales, aleatorizados, doblemente ciegos y controlados con placebo, realizados con pacientes con asma con signos de inflamación eosinofílica inadecuadamente controlada (incluso con corticosteroides) e historial de exacerbaciones asmáticas clínicamente relevantes. Las características de dichos ensayos clínicos están resumidos en la tabla 1.

Tabla 1. Estudios clínicos de fase 3 con mepolizumab controlados con placebo

| Tratamientos comparados | Mepolizumab (IV) 75 mg/4 sem Mepolizumab (IV) 250 mg/4 sem Mepolizumab (IV) 750 mg/4 sem Placebo (IV) | Mepolizumab (IV) 75 mg/4 sem Mepolizumab (SC) 100 mg/4 sem Placebo (IV/SC) | Mepolizumab (SC) 100 mg/4 sem Placebo (SC) |
|--|--|--|---|
| Pacientes aleatorizados | 621 | 576 | 135 |
| Duración estudio | 52 semanas | 32 semanas | 20 semanas |
| Edad (media) | 49 años | 50 años | 48 años |
| Sexo (% varones) | 37% | 43% | 45% |
| Raza (% blancos) | 90% | 78% | 95% |
| Duración Asma \geq 10 años | 52% | 76% | 69% |
| FEV ₁ pre-salbutamol (media) | 58% | 57% | 57% |
| Uso continuo de corticosteroides sistémicos en último año | 33% | 100% | 100% |
| Uso previo de omalizumab | | 13% | 33% |
| % Pacientes con \geq 2 exacerbaciones en el último año | 54% | 57% | 84% (\geq 1 exacerbación) |
| % Pacientes que requirieron \geq 1 hospitalizaciones en el último año | 24% | 19% | 17% |
| Tasa de exacerbaciones clínicamente relevantes [†] por paciente y año | Mepolizumab (IV) 75 mg/4 sem: 1,24 (↓48%) Mepolizumab (IV) 250 mg/4 sem: 1,46 (↓39%) Mepolizumab (IV) 750 mg/4 sem: 1,15 (↓52%) Placebo: 2,40 | Mepolizumab (IV) 75 mg/4 sem: 0,93 (↓47%) Mepolizumab (SC) 100 mg/4 sem: 0,83 (↓53%) Placebo: 1,74 | Mepolizumab (SC) 100 mg/4 sem: 1,44 (↓32%) Placebo: 2,12 |

[†] Episodios validados de asma aguda que requirieron tratamiento con corticosteroides sistémicos, hospitalización o consulta en un centro de urgencias.

| | | | |
|---|--|---|--|
| Grado de reducción de la dosis de corticosteroides (% pacientes con >50% reducción) | | | Mepolizumab (SC) 100 mg/4 sem: 63% Placebo (SC): 34% |
| Tasa anualizada de hospitalizaciones o consulta en urgencias | Mepolizumab (IV) 75 mg/4 sem: 0,17 (↓60%) Mepolizumab (IV) 250 mg/4 sem: 0,25 (↓42%) (ns) Mepolizumab (IV) 750 mg/4 sem: 0,22 (↓48%) (ns) Placebo: 0,43 | Mepolizumab (IV) 75 mg/4 sem: 0,14 (↓32%) (ns) Mepolizumab (SC) 100 mg/4 sem: 0,08 (↓61%) Placebo: 0,20 | |
| Aumento del FEV ₁ pre-salbutamol (ml, media) | Mepolizumab (IV) 75 mg/4 sem: 121 (+61) (ns) Mepolizumab (IV) 250 mg/4 sem: 140 (+80) (ns) Mepolizumab (IV) 750 mg/4 sem: 115 (+55) (ns) Placebo: 60 | Mepolizumab (IV) 75 mg/4 sem: 186 (+100) Mepolizumab (SC) 100 mg/4 sem: 183 (+98) Placebo: 86 | Mepolizumab (SC) 100 mg/4 sem: 111 (+114) (ns) Placebo: -4 |
| Variación de la puntuación ACQ [‡] | Mepolizumab (IV) 75 mg/4 sem: -0,75 (-0,16) (ns) Mepolizumab (IV) 250 mg/4 sem: -0,87 (-0,27) (ns) Mepolizumab (IV) 750 mg/4 sem: -0,80 (-0,20) (ns) Placebo: -0,59 | Mepolizumab (IV) 75 mg/4 sem: -0,92 (-0,42) Mepolizumab (SC) 100 mg/4 sem: -0,94 (-0,44) Placebo: -0,50 | Mepolizumab (SC) 100 mg/4 sem: -0,61 (-0,52) Placebo: -0,09 |
| Referencia | DREAM (Pavord, 2012) | MENSA (Ortega, 2014) | SIRIUS (Bel, 2014) |

Nota: Todas las diferencias de las variables observadas con los datos del mepolizumab y los del placebo fueron estadísticamente significativas, salvo aquellas **notadas con (ns)**.

Desde el punto de vista de la **seguridad**, el mepolizumab presenta un **perfil toxicológico** relativamente benigno, con una incidencia de eventos adversos similar a la del placebo, fundamentalmente de carácter leve o moderador, y transitorios.

Los eventos adversos más comunes que aparecieron con más frecuencia que el placebo durante el tratamiento con mepolizumab 100 mg SC fueron **cefalea** (20% mepolizumab vs. 18% placebo), **dolor de espalda** (6 vs. 5%), **fatiga** (5 vs. 4%), **dolor en las extremidades** (5 vs. 4%), **reacción en el punto de inyección** (8 vs. 3%), **infección del tracto urinario** (4 vs. 2%), **infección del tracto respiratorio inferior** (3 vs. 2%), **faringitis** (3 vs. 2%), **dolor epigástrico** (3 vs. 2%), **pirexia** (3 vs. 2%), **congestión nasal** (3 vs. <1%), **dolor torácico** (2 vs. 1%), **eczema** (4 vs. <1%), **dolor dental** (3 vs. 1%), **prurito** (3 vs. 1%), **reflujo gastroesofágico** (3 vs. 2%) y **espasmos musculares** (3 vs. <1%).

La frecuencia de **eventos adversos intensos** (severos) emergentes durante el tratamiento fue del 6% con mepolizumab 100 mg SC, 10% con 75 mg IV y 15% con placebo. Los porcentajes de pacientes que **suspendieron el tratamiento** por este motivo fueron del 1% con mepolizumab (100 mg SC o 75 mg IV) y del 3% con placebo.

ASPECTOS INNOVADORES

La inflamación eosinofílica identifica un fenotipo de asma que representa el 40-60% de todos los casos, cuyo nivel de gravedad se correlaciona con la cantidad de eosinófilos en sangre y esputo. En estos pacientes, los eosinófilos activados, además de tener su apoptosis inhibida, contienen enzimas inflamatorias capaces de dañar el epitelio respiratorio y generan mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria. Asimismo, son capaces de segregar leucotrienos, que juegan un papel

[‡] **Asthma Control Questionnaire (ACQ).** El ACQ consta de 7 preguntas (5 síntomas principales: despertarse por la noche por los síntomas, despertarse por la mañana con los síntomas, limitación de las actividades diarias, dificultad para respirar y sibilancias; así como FEV₁ predicha y uso diario de broncodilatador de rescate). Se puntúa en una escala de 7 puntos (0 = sin deterioro, 6 = máxima por deterioro, en los síntomas; y valoración del clínico en las otras dos). Las preguntas tienen el mismo valor y la puntuación ACQ es la media de las 7 preguntas, yendo de 0 (totalmente controlado) a 6 (severa no controlada). En general, se considera que los pacientes con una puntuación por debajo de 1,0 tienen controlado adecuadamente el asma y que solo tienen relevancia clínica variaciones de 0,5 puntos o mayores en la puntuación.

importante en la fisiopatología del asma, al provocar broncoconstricción e hipersecreción de moco. El ciclo biológico completo de los eosinófilos, desde su producción en la médula ósea hasta alcanzar el lugar donde se ha producido un proceso inflamatorio, de la producción a su reclutamiento, de la activación a la apoptosis, está estrictamente modulado por la interleucina 5 (IL-5) y su receptor específico (IL-5R).

El mepolizumab es un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente y con elevada afinidad a la cadena α del receptor de la interleucina 5 (IL-5R α), impidiendo las acciones de la IL-5 sobre el ciclo biológico de los leucocitos eosinófilos. Ha sido autorizado para el tratamiento adicional en pacientes adultos con asma eosinofílica refractaria grave.

Los datos procedentes de dos ensayos clínicos controlados con placebo muestran que el empleo de mepolizumab es capaz de reducir en torno al 50% la tasa de exacerbaciones en pacientes con cuadros graves de asma eosinofílica mal controlados con altas dosis de corticosteroides inhalados o incluso con sistémicos, así como en pacientes previamente tratados con omalizumab. En este sentido, los resultados clínicos obtenidos con la dosis de mepolizumab 100 mg subcutánea (SC) son equiparables a las de 75 mg por vía intravenosa (IV).

Asimismo, otro pequeño ensayo clínico controlado, se ha constatado que el mepolizumab es capaz de reducir en algún grado las necesidades de utilización de corticosteroides sistémicos (oral) en un 64 vs. 44% con placebo; sin embargo, la diferencia con el placebo en la tasa de pacientes que redujeron en al menos un 50% la dosis de corticosteroide utilizada (63 vs. 34%) no alcanzó la significación estadística. El medicamento tiene una buena tolerabilidad general e incluso con una menor incidencia global de eventos adversos que el propio placebo, siendo los más comunes la cefalea y el dolor de espalda. Aunque un 6% de los pacientes tratados con la dosis de 100 mg SC llegan a desarrollar anticuerpos anti-mepolizumab, en la mayoría de los casos los títulos alcanzados fueron bajos y de carácter transitorio.

No cabe duda de que el mepolizumab inaugura una nueva diana farmacológica, al actuar directamente sobre la principal vía de señalización bioquímica que controla el ciclo vital de los eosinófilos, cuyo protagonismo en el asma ya ha sido puesto de relieve. Por otro lado, la tasa de reducción de la frecuencia de las exacerbaciones en este tipo de pacientes – prácticamente en el último escalón terapéutico del asma - es sustancial, sobre todo si se tiene en cuenta la ausencia de opciones más allá de utilizar dosis creciente de corticosteroides sistémicos.

En este sentido, el ahorro del consumo de estos últimos es una buena noticia, ya que cualquier reducción de la dosis de 5 o más mg de prednisona oral al día (o de otro corticosteroide en dosis equipotentes) debe ser considerada como clínicamente relevante, en la medida en que la gran mayoría de los pacientes con asma grave tratados con corticosteroides sistémicos, presentan notables complicaciones relacionadas o potenciadas por estos (cataratas, obesidad, diabetes tipo 2, osteoporosis, dispepsia, hipertensión, etc.).

Hasta el momento, la única opción terapéutica disponible para los cuadros graves de asma no controlados son el omalizumab y los corticosteroides sistémicos. Por este motivo, la disponibilidad de una nueva vía farmacológica, aunque con resultados clínicos modestos, debe ser valorada favorablemente, especialmente si se tiene en cuenta el benigno perfil toxicológico del mepolizumab.

Sin embargo, es importante delimitar el perfil del potencial beneficiario del mepolizumab, con el fin de alcanzar el mayor nivel de respuesta clínica. En este sentido, los potenciales respondedores al tratamiento con mepolizumab son aquellos pacientes con persistente eosinofilia sistémica y en epitelio respiratorio, usuarios de altas dosis de corticosteroides en inhalación y sistémicos, con un inadecuado control de los síntomas, con un alto impacto sobre su calidad de vida y con varias exacerbaciones asmáticas al año que obligan a la hospitalización o la consulta de urgencia; en general, las mejores respuestas se obtienen en pacientes con más de 500 eosinófilos/ μ L (Menzella, 2016).

VALORACIÓN

MEPOLIZUMAB

▼ NUCALA® (Glaxo SmithKline)

Grupo Terapéutico (ATC): R03DX. APARATO RESPIRATORIO. Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias: otros

Indicaciones autorizadas: Tratamiento adicional en pacientes adultos con asma eosinofílica refractaria grave.

INNOVACIÓN MODERADA. Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar

BIBLIOGRAFÍA

- **Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord ID; SIRIUS Investigators.** Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014; 371(13): 1189-97. doi: 10.1056/NEJMoa1403291.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** *Bot PLUS WEB.* <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- **Cortijo Gimeno J, Milara Paya J, Morcillo Sánchez E.** Terapéutica del asma, EPOC e insuficiencia respiratoria. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos de los aparatos respiratorio, osteomuscular y genitourinario.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2014. pp. 21-44.
- **Cortijo Gimeno J, Milara Paya J, Morcillo Sánchez E.** Antiasmáticos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos de los aparatos respiratorio, osteomuscular y genitourinario.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2014. pp. 1-20.
- **European Medicines Agency (EMA).** Nucala®. European Public Assessment Report (EPAR). *EMA/635371/2015; EMEA/H/C/003860.* http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003860/WC500198038.pdf
- **Menzella F, Lusuardi M, Montanari G, Galeone C, Facciolongo N, Zucchi L.** Clinical usefulness of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Ther Clin Risk Manag.* 2016; 12: 907-16. doi: 10.2147/TCRM.S86299.
- **Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al; MENSA Investigators.** Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014; 371(13): 1198-207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290.
- **Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanez P.** Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 380(9842): 651-9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.