

RECOMENDACIÓN 5

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica Asma Bronquial moderada y grave en personas menores de 15 años - 2017

PREGUNTA 5 - MEPOLIZUMAB EN ASMA NO CONTROLADA EN NIÑOS MENORES DE 15 AÑOS

Pregunta solicitada: En niños con asma severa no controlada menores de 15 años en tratamiento de mantención con corticoides inhalados en dosis alta + beta2 agonistas de acción prolongada o antileucotrienos, ¿Se debe agregar mepolizumab, en comparación a agregar corticoides orales de uso permanente?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Asma”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsychINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Los resultados se encuentran alojadas en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE). Por lo tanto, al momento de definir la pregunta, la evidencia ya se encontraba clasificada según intervenciones que comparadas.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Niños menores de 15 años con asma severa

INTERVENCIÓN

Mepolizumab

COMPARACIÓN

Placebo (además del tratamiento máximo)

DESENLACE (OUTCOME)

Exacerbación clínicamente significativa (requiere corticoides), exacerbación que requiere consulta a urgencia u hospitalización, efectos adversos que llevan a discontinuación del tratamiento

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 7 revisiones sistemáticas evaluando mepolizumab para el tratamiento del asma [1-7], sin embargo, ninguna de ellas evaluó específicamente el efecto en niños. Si bien 4 de ellas explicitan que incluyeron estudios que incorporaran pacientes a partir de los 12 años [1-4], no se reporta un análisis del subgrupo correspondiente.

Con el fin de poder construir la tabla se decidió sintetizar la evidencia indirecta, proveniente de los estudios en adultos. Ninguna de las revisiones, ni sus estudios incluidos evaluó la comparación solicitada (mepolizumab vs corticoides orales), sino que mepolizumab vs placebo.

Tabla resumen de la evidencia identificada

| | |
|----------------------|-------------------------------|
| Revisión Sistemática | 7 [1-7] |
| Estudios primarios | 2 Ensayos aleatorizados [8,9] |

Ver [Link a la evidencia en L·OVE](#)

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, ver detalle en: [Mepolizumab para el tratamiento del asma](#). Si bien a primera vista existen diferencias importantes entre las revisiones, en un análisis detallado se concluyó que la revisión Cochrane recientemente publicada [1] tiene tres características relevantes: Es la única que incluye el estudio MUSCA, no incluye ciertos artículos por razones explícitas e incluye todo el resto de los estudios relevantes. Por estas razones, se decidió utilizar los estimadores del efecto provistos por esta revisión para realizar la tabla.

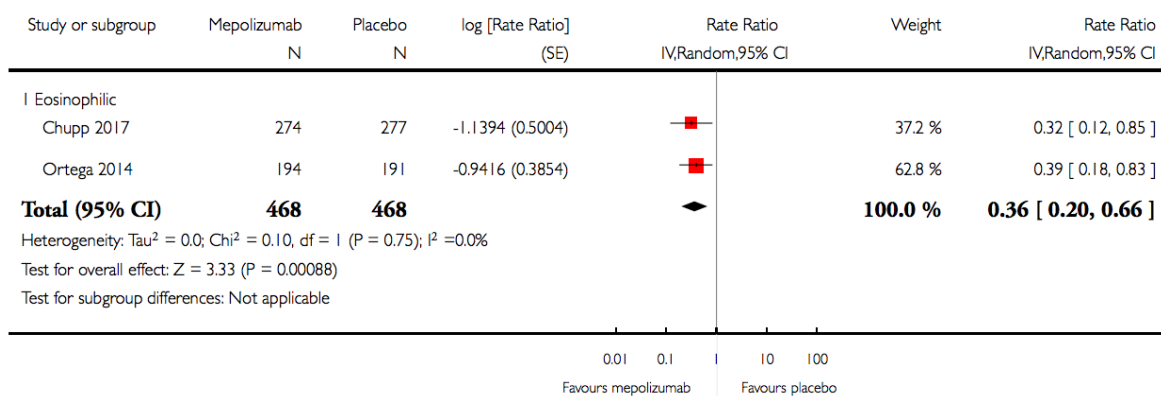
Metanálisis

Metanálisis de exacerbaciones que requieren corticoides

| Study or subgroup | Mepolizumab N | Placebo N | log [Rate Ratio] (SE) | Rate Ratio IV,Random,95% CI | Weight | Rate Ratio IV,Random,95% CI |
|--|------------------|--------------|--------------------------|--------------------------------|----------------|--------------------------------|
| I Eosinophilic | | | | | | |
| Chupp 2017 | 274 | 277 | -0.8675 (0.1549) | | 48.2 % | 0.42 [0.31, 0.57] |
| Ortega 2014 | 194 | 191 | -0.755 (0.1495) | | 51.8 % | 0.47 [0.35, 0.63] |
| Total (95% CI) | 468 | 468 | | | 100.0 % | 0.45 [0.36, 0.55] |
| Heterogeneity: Tau ² = 0.0; Chi ² = 0.27, df = 1 (P = 0.60); I ² = 0.0% | | | | | | |
| Test for overall effect: Z = 7.52 (P < 0.00001) | | | | | | |
| Test for subgroup differences: Not applicable | | | | | | |

0.2 0.5 | 2 5
Favours mepolizumab Favours placebo

Metanálisis de exacerbaciones que requieren consulta a urgencia u hospitalización



Metanálisis de eventos adversos que llevan a discontinuación del tratamiento

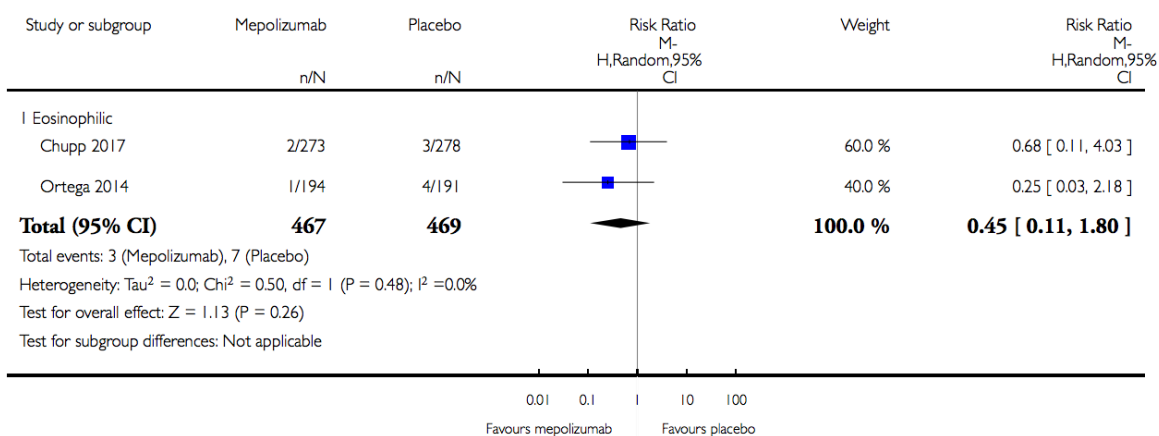


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

| MEPOLIZUMAB EN ASMA SEVERA EN NIÑOS | | | | | | |
|--|---|-----------------------------|-----------------|--|---------------------------------|--|
| Pacientes | Niños menores de 15 años con asma eosinofílica severa (que requiere corticoides orales) | | | | | |
| Intervención | Mepolizumab (adicionado al tratamiento máximo: corticoides inhalatorios + otro fármaco) | | | | | |
| Comparación | Placebo (adicionado al tratamiento máximo) | | | | | |
| Desenlaces | Efecto relativo (IC 95%) | Efecto absoluto estimado* | | | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos |
| | | SIN Mepolizumab | CON Mepolizumab | Diferencia (IC 95%) | | |
| Exacerbación clínicamente significativa (que requiere corticoides orales) | -- (2 ensayos / 936 pacientes) [8,9] | 1,48 exacerbaciones por año | -- | MD: 0,67 exacerbaciones menos (0,54 menos a 0,82 menos) | ⊕⊕⊕○ ¹ Moderada | Mepolizumab probablemente disminuye el número de exacerbaciones importantes para los pacientes en comparación a corticoides |
| Exacerbación que requiere consulta a urgencia u hospitalización | -- (2 ensayos/ 936 pacientes) [8,9]] | 0,15 exacerbaciones por año | -- | MD: 0,05 menos (0,03 menos a 0,1 menos) | ⊕⊕⊕○ ¹ Moderada | Mepolizumab probablemente no genera una reducción importante en el número de exacerbaciones que requieren consulta a urgencia u hospitalización en comparación a corticoides |
| Efectos adversos (que llevan a discontinuación del tratamiento) | RR 0,45 (0,11 a 1,80) (2 ensayos/ 936 pacientes) [8,9] | 6 Por 1000 | 3 Por 1000 | Diferencia: 3 pacientes menos por 1000 (6 menos a 5 más) | ⊕⊕○○ ^{1,2} Baja | Mepolizumab podría no asociarse a eventos adversos que requieran discontinuar el tratamiento, pero la certeza de la evidencia es baja. |

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

DM: Diferencia de medias.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group

*Los riesgos SIN MEPOLIZUMAB están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON MEPOLIZUMAB (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

** No es posible calcular el intervalo de confianza para la diferencia a partir de los datos reportados.

¹ La evidencia es indirecta por dos factores: 1- la definición de asma severa se basa en el requerimiento de corticoides (no orales) + un segundo fármaco + al menos dos exacerbaciones. La pregunta analizada considera el uso de corticoides orales. Sin embargo, no se disminuyó la certeza de la evidencia por este factor, ya que se consideró razonablemente similar el nivel de severidad de interés; 2 - los estudios analizan adultos mayoritariamente. Se disminuyó la certeza en un nivel por este factor.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que el extremo del intervalo incluye una diferencia sin importancia desde el punto de vista clínico.

Fecha de elaboración de la tabla: 29 de Septiembre 2017

Referencias

1. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1925-1936. PubMed PMID: 27959613. 2017;9:CD010834.
2. Nachef Z, Krishnan A, Mashtare T, Zhuang T, Mador MJ. Omalizumab versus Mepolizumab as add-on therapy in asthma patients not well controlled on at least an inhaled corticosteroid: A network meta-analysis. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2017;;1-12.
3. Wang FP, Liu T, Lan Z, Li SY, Mao H. Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-5 Therapy in Patients with Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2016;11(11):e0166833.
4. Yancey SW, Ortega HG, Keene ON, Mayer B, Gunsoy NB, Brightling CE, Bleecker ER, Haldar P, Pavord ID. Meta-analysis of asthma-related hospitalization in mepolizumab studies of severe eosinophilic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;139(4):1167-1175.e2.
5. Liu Y, Zhang S, Li DW, Jiang SJ. Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PloS one*. 2013;8(3):e59872.
6. Pavord I, Ortega H, Keene O, Mayer B, Yancey S. A meta-analysis of exacerbations requiring hospitalization from studies of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191:A4260.
7. Cabon Y, Molinari N, Marin G, Vachier I, Gamez AS, Chanez P, Bourdin A. Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: Global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2016;47(1):129-138.
8. MUSCA - Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, Trevor JL, Magnan A, Ten Brinke A. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2017;5(5):390-400.
9. MENSA - Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez P, MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *The New England journal of medicine*. 2014;371(13):1198-207