



EFICACIA DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS DISPONIBLES EN COLOMBIA PARA EL ASMA EOSINOFÍLICA SEVERA: UN METANÁLISIS EN RED

Investigadores:

Daniela González Díaz

Ingrid Johana Martínez Ramírez

Laura Camila Ortega Sandoval

Universidad del Rosario

Asesor:

Omar Huang David Escobar Franco

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

UNIVERSIDAD CES

Especialización en Epidemiología

BOGOTÁ

2022

**EFICACIA DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS DISPONIBLES EN COLOMBIA
PARA EL ASMA GRAVE EOSINOFÍLICA: UN METANÁLISIS EN RED**

Investigadores:

Daniela González Díaz

Ingrid Johana Martínez Ramírez

Laura Camila Ortega Sandoval

Universidad del Rosario

Asesor:

Omar Huang David Escobar Franco

**Trabajo de investigación para optar al título de
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA**

BOGOTÁ

2022

FICHA INSTITUCIONAL

Universidad del Rosario y Universidad CES

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo; solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

RESUMEN

Introducción: El asma afecta a más de 300 millones en el mundo con un 3,7% con asma severa quienes presentan más síntomas, mayor número de exacerbaciones y mayor riesgo de efectos adversos. El asma eosinofílica, es un fenotipo inflamatorio secundario a la expresión de un endotipo de inflamación T2. En Colombia cuenta con 3 terapias biológicas Mepolizumab, Benralizumab y Dupilumab, con un alto costo económico.

Objetivo: Establecer cual de los tratamientos biológicos disponibles en Colombia es más eficaz.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda en bases de datos de publicaciones realizadas hasta el año 2022, incluyendo ensayos clínicos controlados aleatorizados, comparando desenlaces de eficacia dados por reducción de exacerbaciones clínicamente significativas, mejoría en la función pulmonar y reducción de la dosis de corticosteroides.

Resultados: En total se seleccionaron 9 estudios para el metaanálisis en red. En las comparaciones directas, se obtuvo una red simple, con el desenlace de disminución de exacerbaciones clínicamente significativas en todos los esquemas contra el placebo. Sin embargo, no hay diferencias estadísticamente significativas entre ellos. En las comparaciones indirectas se evidenció que no hay superioridad de una molécula sobre la otra.

Conclusiones: Mepolizumab, Benralizumab y Dupilumab son eficaces en disminuir desenlaces de impacto clínico en pacientes con asma eosinofílica severa en comparación del grupo control, de una manera muy similar. Dada la ausencia de comparaciones cabeza a cabeza de éstas se deberían realizar ensayos comparativos que resuelvan este vacío de conocimiento.

Palabras clave: asma eosinofílica severa, terapias biológicas

ABSTRACT

Introduction: Asthma affects more than 300 million in the world with 3.7% with severe asthma which have more symptoms, a higher number of exacerbations and a higher risk of adverse effects. Eosinophilic asthma is an inflammatory phenotype secondary to the expression of a T2 endotype of inflammation. In Colombia it has 3 biological therapies Mepolizumab, Benralizumab and Dupilumab, with a high economic cost.

Objective: To establish which of the biological treatments available in Colombia is more effective.

Materials and methods: A search was made in databases of publications published up to the year 2022, including randomized controlled clinical trials, comparing efficacy outcomes given by reduction of clinically significant exacerbations, improvement in lung function and corticosteroid dose reduction.

Results: In total, 9 studies were selected for the network meta-analysis. In direct comparisons, a simple network was obtained, with the outcome of a decrease in clinically significant exacerbations in all regimens against placebo. However, there are no statistically significant differences between them. In the indirect comparisons it was evidenced that there is no superiority of one molecule over the other.

Conclusions: Mepolizumab, Benralizumab and Dupilumab are effective in reducing outcomes of clinical impact in patients with severe eosinophilic asthma compared to the control group, in a very similar way. Given the absence of head-to-head comparisons of these, comparative trials should be carried out to resolve this knowledge gap.

Keywords: severe eosinophilic asthma, biological therapies

CONTENIDO

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	8
1.1 <i>Planteamiento del problema</i>	8
1.2 <i>Justificación</i>	10
1.3 <i>Pregunta de investigación</i>	10
2 . MARCO TEÓRICO	12
2.1 <i>Epidemiología y definiciones importantes en asma severa</i>	12
2.2 <i>Medidas de efectividad y seguridad de terapias biológicas en asma severa eosinofílica</i>	14
2.3 <i>Terapias biológicas disponibles en asma severa eosinofílica no alérgica biológicos disponibles en Colombia:</i>	25
3. HIPÓTESIS	27
4. OBJETIVOS	28
4.1 <i>General</i>	28
4.2 <i>Específicos</i>	28
5. CONSIDERACIONES ÉTICAS	29
6. METODOLOGÍA	30
6.1 <i>Protocolo y registro</i>	30
6.2 <i>Fuentes de información y criterios de elegibilidad de los estudios</i>	30
6.3 <i>Selección de estudios</i>	31
6.4 <i>Extracción y síntesis de datos</i>	31
6.5 <i>Riesgo de sesgo de los estudios</i>	32
7. RESULTADOS	33
7.1 <i>Proceso de selección de los estudios</i>	33
7.2 <i>Características de los estudios</i>	34
7.3 <i>Evaluación y riesgo de sesgos</i>	37
7.4 <i>Resultados de los estudios incluidos acorde al desenlace de eficacia escogido</i>	38
7.4.1 <i>Exacerbaciones Clínicamente significativas</i>	38
7.4.2 <i>Reducción en uso de corticosteroides sistémicos.</i>	40
7.4.3 <i>Desenlace función pulmonar</i>	42
7.5 <i>Síntesis de resultados Metanálisis en red</i>	44

7.5.1 Comparaciones directas del metaanálisis en red.	45
7.5.2 Comparaciones indirectas del metanálisis en red.	45
8. DISCUSIÓN	49
9. CONCLUSIONES	51
10. BIBLIOGRAFÍA	52
11. ANEXOS	58
<i>Anexo 1.</i>	58
Tabla 1. Estrategia de búsqueda realizada en PubMed.	58
Tabla 2. Estrategia de búsqueda realizada en Scopus.	58
Tabla 3. Estrategia de búsqueda realizada en Ovid.	59

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema

El asma es una enfermedad crónica inflamatoria de la vía aérea cuya frecuencia se ha incrementado de forma dramática en los últimos 15 años (3). Se calcula que el asma afecta a más de 300 millones de personas a nivel global y es probable que aumente sustancialmente en las próximas décadas (1). En Colombia la prevalencia es del 12% (9% en mayores de 40 años) y actualmente es la novena causa de discapacidad (2). El asma severa hace referencia al grupo de pacientes que persisten no controlados a pesar de una adherencia adecuada a dosis máximas de B2 agonistas de larga acción en combinación con corticosteroides inhalados (LABA- CSI) asociado a el manejo de los factores contribuyentes, y que empeora con la disminución de la intensidad del tratamiento (4). Se calcula que aproximadamente un 3,7 % de los asmáticos presentan asma severa (5). A pesar de no ser tan frecuente, experimentan más síntomas, exacerbaciones y mayor riesgo de efectos adversos de la medicación, relacionados con el uso de corticoides sistémicos (6). Adicionalmente, en el estudio de Sadat Safavi y cols, el asma pobremente controlada fue responsable del 94% del uso de recursos relacionados con asma en la Columbia Británica, por lo tanto, la carga económica del asma tiene una relación estrecha con el pobre control (7).

El término asma eosinofílica, hace referencia a un fenotipo inflamatorio del asma, que se caracteriza por la presencia de eosinófilos en esputo, la vía aérea o a nivel de sangre periférica, secundario a la expresión de un endotipo dominado por la inflamación T2 en la que predomina la producción de las interleucinas (IL) 4, IL-5 e IL-13 por los linfocitos T2 ayudadores (Th2), por células linfoides innatas tipo 2 (ILC-2) y por la producción de alarminas derivadas de las células epiteliales, como la linfoproteína tímica estromal (TSLP) (8). A su vez, este endotipo puede o no relacionarse con alergia (9). En el primer caso el disparador predominante es la exposición a aeroalergenos (9). En el segundo, el asma se puede inducir por la inmunidad innata, que incluye vías de la inflamación T2 pero que no están mediadas de forma predominante por la señalización dependiente de inmunoglobulina E (IgE) y puede estar relacionada con exposición a irritantes de la vía aérea, polución, virus y bacterias (10).

Desde el 2019 la Iniciativa Global para el manejo de Asma (GINA), incluye en el paso 5 una serie de tratamientos aditivos dentro de los cuales figuran las terapias biológicas para el asma severa T2 (11). Si bien los eosinófilos están presentes por más de un mecanismo molecular, su depleción puede mejorar el control del asma y el riesgo de

exacerbaciones (8). Para el manejo de pacientes con asma eosinofílica severa, en la que no hay alergia clínicamente significativa, se dispone de dos inhibidores de la IL-5 Reslizumab y Mepolizumab, un antagonista del receptor de IL-5 Benralizumab y Dupilumab que se une a la subunidad alfa del receptor de IL-4 y antagoniza la señalización de IL-4 e IL-13 (11). En Colombia se cuenta con Mepolizumab, Benralizumab y Dupilumab.

Las terapias biológicas disponibles para asma severa eosinofílica son costosas y no han sido comparadas de manera directa en ensayos clínicos controlados aleatorizados. Se han realizado algunos metaanálisis en red con resultados inconsistentes. Iftikhar y cols, compararon la eficacia de benralizumab, dupilumab, lebrikizumab, mepolizumab, reslizumab y tralokinumab encontrando que todos, excepto el tralokinumab, mostraban mejoría del volumen espirado en el primer segundo (FEV1), del cuestionario de control de asma (ACQ) y del cuestionario de calidad de vida en asma (AQLQ). Solo reslizumab y dupilumab se asociaron a una reducción estadísticamente significativa en las tasas de exacerbaciones (12). En el 2018 He y cols, compararon las terapias anti IL-5 en pacientes con asma, evaluando su eficacia en términos de función pulmonar, eventos adversos y AQLQ. Encontraron que las terapias anti IL-5 son efectivas y seguras, con reslizumab, como la molécula posiblemente más eficaz. Sin embargo, se incluyeron estudios con distintos niveles de severidad del asma (leve a severo) y pacientes con asma atópica, lo cual puede generar sesgos y errores en la interpretación de resultados (13).

Así mismo, Busse y cols, evaluaron también las terapias anti IL-5 incluyendo mepolizumab, benralizumab y reslizumab en pacientes con asma eosinofílica severa. Midió la tasa anual de exacerbaciones clínicamente significativas y el cambio de línea de base en el ACQ y FEV1. Al realizar las comparaciones indirectas, mepolizumab mostró una mejoría clínicamente significativa en las exacerbaciones y nivel de control (14). Recientemente, Ramonell y Colls, evaluaron el efecto al prevenir exacerbaciones agudas de benralizumab, dupilumab, mepolizumab y reslizumab en pacientes con asma eosinofílica (definida como > 250 cells/ul). El análisis demostró que todas las medicaciones evaluadas fueron superiores a la terapia estándar y dupilumab presentó una mayor magnitud en el efecto. Los anteriores resultados, pueden explicarse por las definiciones variables de asma eosinofílica que usan distintos puntos de corte en relación con la eosinofilia periférica (>150 , >300 o > 450 células /ul).

Por lo anterior, se plantea una comparación indirecta a través de una revisión sistemática que incorpora un metaanálisis en red, entre las terapias biológicas disponibles en Colombia para asma eosinofílica severa. El objetivo es establecer si

alguna de las opciones de tratamiento biológico disponible en Colombia para pacientes con asma severa eosinofílica es más eficaz o segura en el control de enfermedad.

1.2 Justificación

El asma es una enfermedad crónica inflamatoria de la vía aérea cuya frecuencia se ha incrementado de forma importante en los últimos 15 años (3). Extrapolando los datos que se conocen sobre la prevalencia del asma, se esperaría aproximadamente 150.000 mil pacientes con asma eosinofílico severo en nuestro país (6), quienes se podrían beneficiar del uso de terapia biológica, acorde a sus características clínicas disminuyendo el número de exacerbaciones, mejorando su función pulmonar y calidad de vida. Así mismo se podría disminuir el uso de corticoides controlando los efectos adversos derivados de su uso.

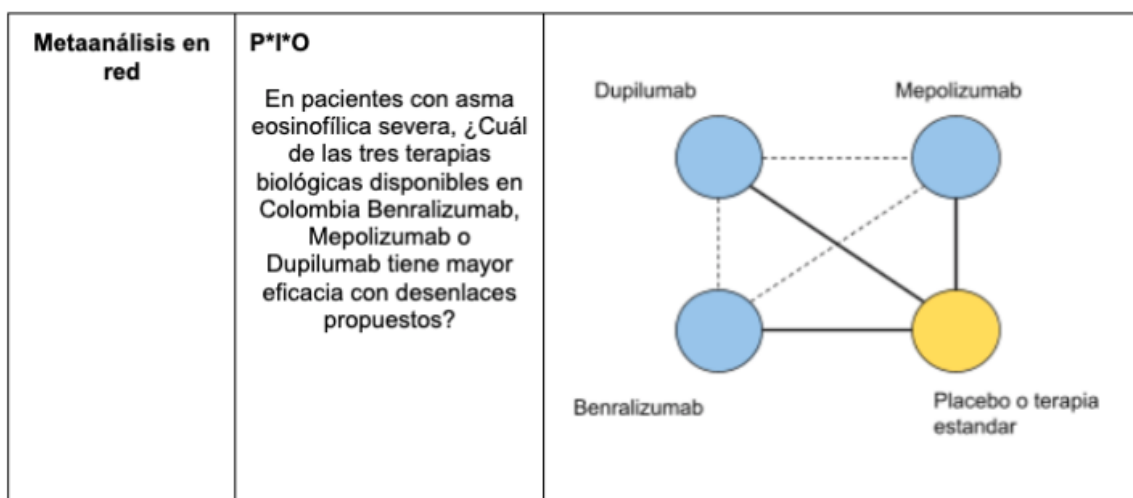
Realizar una comparación indirecta entre los medicamentos biológicos con aprobación INVIMA en Colombia para asma eosinofílica severa, permitirá entender la eficacia de las moléculas disponibles en aspectos clínicamente relevantes de la enfermedad (exacerbaciones, dependencia de corticoides, función pulmonar), en una población bien definida. El estudio pretende generar un escenario comparativo, del que se carece en la actualidad, con el objetivo de brindar una herramienta en la toma de decisiones clínicas. Lo anterior, en beneficio de los médicos a cargo del manejo de la enfermedad respiratoria, y sin duda de los pacientes. Una vez se cuente con estos datos se podrían superar dificultades en la elegibilidad de la terapia, impactando de forma positiva aspectos económicos.

Estos esfuerzos iniciales pueden ser el sustento de la necesidad de realizar una evaluación económica que permita entender el impacto en nuestro sistema de salud de las decisiones clínicas en el manejo de los pacientes con asma severa eosinofílica.

1.3 Pregunta de investigación

¿Cuál de las tres terapias biológicas disponibles en Colombia, Benralizumab, Dupilumab y Mepolizumab, tiene mayor eficacia medida con los desenlaces de reducción de exacerbaciones, mejoría de función pulmonar y reducción en el uso de corticoides orales en pacientes con asma eosinofílica severa?

Fig. 1 Pregunta de Investigación



2 . MARCO TEÓRICO

2.1 Epidemiología y definiciones importantes en asma severa

El asma es una enfermedad crónica inflamatoria de la vía aérea cuya frecuencia se ha incrementado de forma dramática en los últimos 15 años (3). Se calcula que el asma afecta a más de 300 millones de personas a nivel global y es probable que aumente sustancialmente en las próximas décadas (1). En Colombia la prevalencia es del 12% (9% en mayores de 40 años) y actualmente es la novena causa de discapacidad (2).

Uno de los objetivos del tratamiento del asma consiste en llegar a un adecuado control de la enfermedad y de su sintomatología, y de mantenerla en el tiempo. Sin embargo, una gran proporción de pacientes cursan con un pobre control de la enfermedad. Un estudio del 2004 demostró la limitación en la actividad física normal hasta en el 36% de los pacientes en Estados Unidos y a nivel mundial se reporta un 17% en Japón y hasta un 68% en Europa Central y del Este (16). En otros estudios se han obtenido resultados similares con hasta un 55% de los adultos con datos que sugieren asma no controlada (17). La severidad y el control del asma son de particular importancia en la infancia, debido a que la morbilidad del asma se traslada a la vida adulta, particularmente los desenlaces clínicos y la función pulmonar están determinados fuertemente por la severidad del asma en la infancia (18).

El asma severa se caracteriza por una serie de hallazgos complejos tanto clínicos, como demográficos y fisiológicos, que se presentan tempranamente en la vida y frecuentemente se asocia a atopía (19). Además, se han asociado a una serie de factores como el nivel socioeconómico, la rinitis alérgica, la obesidad y la exposición pasiva al tabaquismo que resultan en un inadecuado control del asma, (20), (21), (22).

En general el asma severa se trata de un problema que afecta entre el 5-15% de los individuos con asma (15), cursando con baja calidad de vida, hospitalizaciones frecuentes y mayor riesgo de eventos adversos de la terapia (23) (24). La prevalencia de esta enfermedad difiere de un país a otro (19% en Estados Unidos, 18% en Europa occidental, y 15% en Japón), estimándose que un 50% de estos pacientes con asma severa tienen un mal control de su enfermedad (16). Sin embargo, los datos disponibles sobre la epidemiología del asma severa son heterogéneos, especialmente en adultos, creando una dificultad para unificar el concepto de asma severa.

Es por esto que se deben evitar confusiones y aclarar las definiciones de asma de difícil control, asma difícil de tratar y asma grave, dado que han tenido diferentes aproximaciones de la GINA (Iniciativa Global para el Asma), GEMA (Guía Española para el Manejo del Asma) y otras entidades, hasta finalmente llegar a un consenso por medio de la Sociedad Europea de Respiratorio (ERS) y la American Thoracic Society

(ATS) (25). Primero se define el **asma mal controlada** como al menos uno de los siguientes:

1. Pobre control de los síntomas: medida mediante escalas que valoran el control de la enfermedad como el ACT >1.5 y ACQ ≤20.
2. Exacerbaciones severas frecuentes: 2 o más exacerbaciones que requieren el uso de corticosteroides sistémicos diarios durante más de 3 días en el año previo.
3. Exacerbaciones serias: al menos una hospitalización, ingreso en UCI o necesidad de ventilación mecánica no invasiva durante el año previo.
4. Limitación al flujo aéreo: después del uso de un tratamiento broncodilatador adecuado se mantiene un FEV1 menor del 80% del predicho con un cociente FEV1/FVC por debajo del límite inferior de la normalidad. (25).

El concepto de “gravedad” en asma se encuentra ligado al escalonamiento requerido en el tratamiento, para mantener un adecuado control de la enfermedad. De ahí deriva el **asma difícil de tratar**, que hace referencia a los pacientes que requieren tratamiento en paso 4 de GINA o esteroide sistémico para mantener el control, o que no pueden mantener el control sin reducir el paso (2). Es una categoría temporal en el abordaje de la enfermedad, que implica una evaluación sistemática y multidimensional a lo largo de 3 a 6 meses (27).

Posterior a la identificación de los pacientes con asma difícil de tratar se debe confirmar de manera objetiva el diagnóstico, determinar factores susceptibles de modificación (comorbilidades, pobre adherencia o factores externos), con la intención de lograr controlar y reducir el paso de tratamiento. Finalmente, tras este proceso, se debe identificar los verdaderos casos de **asma grave** (2) (27), los cuales se encuentran definidos por medio de la ATS/ERS como “el asma que requiere tratamiento basado en las guías de práctica clínica en escalones 4 a 5 de la guías GINA como altas dosis de corticosteroides inhalados y un beta agonista de larga duración o un modificador de leucotrienos o el uso de teofilina durante el año previo o el uso de corticosteroides sistémicos durante al menos la mitad del año previo para prevenir la pérdida del control de la enfermedad o que la enfermedad permanece sin control a pesar de este tratamiento”. (25). Es decir, que el asma grave es una propiedad intrínseca de la enfermedad, que tiene que ver con la intensidad de la inflamación, el tipo de inflamación y la sensibilidad o no a la acción de fármacos, los cuales requieren del paso 4-5 de tratamiento según GINA para mantener el control (terapia biológica, esteroide oral, termoplastia bronquial, entre otras (26) (2).

El término asma eosinofílica, hace referencia a un fenotipo inflamatorio del asma, que se caracteriza por la presencia de eosinófilos en esputo, la vía aérea o a nivel de

sangre periférica, secundario a la expresión de un endotipo dominado por la inflamación T2 en la que predomina la producción de las diferentes interleucinas IL 4, IL-5 e IL-13 por los linfocitos T2 ayudadores (Th2), por células linfoides innatas tipo 2 (ILC-2) y por la producción de alarminas derivadas de las células epiteliales, como la linfoproteína tímica estromal (TSLP) (8). A su vez, este endotipo puede o no relacionarse con alergia (9). En el primer caso el disparador predominante es la exposición a aeroalergenos (9). En el segundo, el asma se puede inducir por la inmunidad innata, que incluye vías de la inflamación T2 pero que no están mediadas de forma predominante por la señalización dependiente de inmunoglobulina E (IgE) y puede estar relacionada con exposición a irritantes de la vía aérea, polución, virus y bacterias (10).

Desde el 2019 la Iniciativa Global para el manejo de Asma (GINA), incluye en el paso 5 una serie de tratamientos aditivos dentro de los cuales figuran las terapias biológicas para el asma severa T2 (2). Si bien los eosinófilos están presentes por más de un mecanismo molecular, su depleción puede mejorar el control del asma y el riesgo de exacerbaciones (8). Para el manejo de pacientes con asma eosinofílica severa, en la que no hay alergia clínicamente significativa, se dispone de dos inhibidores de la IL-5 Reslizumab y Mepolizumab, un antagonista del receptor de IL-5 Benralizumab y Dupilumab que se une a la subunidad alfa del receptor de IL-4 y antagoniza la señalización de IL-4 e IL-13 (2). En nuestro país contamos con Mepolizumab, Benralizumab y Dupilumab como biológicos aprobados por la entidad regulatoria para el tratamiento del asma severa.

2.2 Medidas de efectividad y seguridad de terapias biológicas en asma severa eosinofílica

2.2.1 Mepolizumab

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado antagonista de la interleuquina 5, tipo inmunoglobulina G1 Kappa que actúa sobre la interleuquina 5 humana con una alta afinidad y especificidad. Es creado gracias a técnicas de ADN recombinante, a partir de células de ovario de hámster chino (32). Su mecanismo de acción se encuentra justificado por la fisiopatología del asma. Se sabe que la acumulación y activación selectiva de los eosinófilos en la mucosa bronquial es un punto crítico en la patogénesis del asma. Los eosinófilos son mediadores importantes para la inflamación y disminución de la vía aérea, a través de leucotrieno C4 y la liberación de diferentes proteínas de sus granulocitos, todo esto asociado a la hiperrespuesta de la vía aérea. Adicionalmente, se ha evidenciado que la interleuquina 5 es la clave en la

diferenciación, reclutamiento, activación y supervivencia de los eosinófilos en los sitios de inflamación alérgica. El mepolizumab inhibe la actividad biológica de la interleuquina 5, gracias al bloqueo de la unión de la interleuquina 5 con disociación constante a la cadena alfa del complejo del receptor de la IL-5 que se expresa en la superficie de los eosinófilos. Esto quiere decir, que el mepolizumab disminuye la producción y la supervivencia de los eosinófilos. Sin embargo, aún no es claro el mecanismo de acción del mepolizumab en la granulomatosis eosinofílica con poliangéitís o en adultos con síndrome hipereosinofílico (33).

Mepolizumab cuenta con licencia en Colombia, Estados Unidos y la Unión Europea entre otros, con el sustento científico de los Ensayos Clínicos que respaldan el uso del mepolizumab. El primero es el Ensayo Clínico Controlado (ECC) multicéntrico, doble ciego, placebo-control DREAM. Este fue desarrollado en 81 centros de 13 países diferentes, la población elegida era de 12 a 74 años, con historia de asma severa con exacerbaciones recurrentes y signos de inflamación eosinofílica, antecedentes de 2 exacerbaciones o más en el año anterior, a pesar de uso periódico de altas dosis de corticosteroides inhalados en combinación con otros fármacos control, con o sin corticosteroides orales. El objetivo principal de este ECC fue demostrar si el mepolizumab disminuye la frecuencia de las exacerbaciones de asma y múltiples objetivos secundarios entre ellos, se evaluó su respuesta farmacodinámica y la reducción de eosinófilos en sangre. Los sujetos recibieron 1 de 4 tratamientos, mepolizumab a dosis de 75 mg, 250 mg, 750 mg o placebo, a lo cual fueron asignados aleatoriamente. Los pacientes recibieron 13 infusiones, en intervalos de 4 semanas. De los 616 pacientes que recibieron tratamiento, 520 pacientes lo finalizaron, 159 fueron asignados a placebo, 154 a dosis 75 mg, 152 a dosis de 250 mg y 156 a dosis de 750 mg. Comparado con placebo la dosis de 75 mg de mepolizumab reduce significativamente el número de exacerbaciones a 48% (95% CI 31-61%; $p < 0,0001$). Acorde a la relación dosis-respuesta entre el mepolizumab y el nivel de eosinófilos en sangre, la evidencia sugiere que la menor dosis de mepolizumab de 75 mg es la más cercana al tope de la curva dosis-respuesta (34).

El segundo Ensayo Clínico confirmatorio fue el MENSA (Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma) este fue un estudio de 32 semanas, controlado con placebo y con control activo, fase 3, en sujetos con asma grave y antecedentes de 2 exacerbaciones o más en el año previo, a pesar del uso frecuente de altas dosis de corticosteroides inhalados más otros controladores, con o sin corticosteroides orales. Los sujetos a estudio fueron asignados 191 a dosis de 75 mg intravenoso, 194 a dosis de 100 mg subcutáneo y 191 a placebo, la cual fue aplicada una vez cada 4 semanas durante 32 semanas. El objetivo principal fue disminuir el número de exacerbaciones, esto fue definido como un detrimento en el asma, con la necesidad de un tratamiento médico con glucocorticoides sistémicos por al menos 3 días o la visita a urgencia u hospitalización. La reducción en las exacerbaciones del

asma fue de un 47% (IC 95% de 28 en 60 pacientes que recibieron mepolizumab intravenoso y 53% (IC 36 a 65) en pacientes con mepolizumab subcutáneo. La proporción de pacientes con exacerbaciones que resultaron en urgencias fue del 9% en mepolizumab intravenoso y del 6% en mepolizumab subcutáneo y 13% en el grupo placebo.

También, el uso de mepolizumab llevó a una reducción relativa de la frecuencia de exacerbaciones del asma que requirieron hospitalización o una visita al departamento de urgencias de un 32% en el grupo de mepolizumab intravenoso. Como objetivos secundarios del estudio, se vio que la función pulmonar fue 100 ml mejor antes de la broncodilatación en el grupo de mepolizumab intravenoso, versus 98 ml mejor en el grupo de mepolizumab subcutáneo. El conteo de eosinófilos en sangre fue similar en los 3 grupos, con una disminución del 83% en el grupo intravenoso y 86% en el grupo subcutáneo, este se mantuvo en el estudio después de la semana 4. Se concluyó con el estudio que en pacientes con asma de difícil manejo, el mepolizumab si mejoró el control del asma en las dos presentaciones tanto intravenosa como subcutánea y sus dosis fueron efectivas con un perfil de seguridad aceptable. Sin embargo, se debe recalcar que si existe un fenotipo de paciente al cual la terapia demuestra un mayor beneficio, este es el paciente con asma severa eosinofílica (35).

Otro estudio característico de mepolizumab es el MUSCA (Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma. Este fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado, versus placebo, con grupos paralelos, multicéntrico, fase 3b. Este evaluó principalmente el St George 's Respiratory Questionnaire (SGRQ) esta es una valoración alternativa para evaluar el estatus respiratorio, sintomatología, actividad física y el efecto en la calidad de vida del paciente. Este es calificado de 0-100 una reducción de 4 puntos en el score, es considerado como el cambio con diferencia clínica importante. El objetivo principal era el cambio en la media de SGRQ sobre el resultado total en la semana 24. De los 551 pacientes, 274 fueron asignados a mepolizumab y 277 a placebo. Mepolizumab demostró una mejora en el resultado principal a la semana 24 contra placebo. Adicional a esto, la mejora de más de 4 puntos si fue evidente a la semana 24 y superiores en el grupo mepolizumab versus placebo (36).

Esta molécula también cuenta con el estudio SIRIUS, sus siglas en inglés para referirse a Steroid Reduction with mepolizumab Study. Este fue un Ensayo Clínico aleatorizado, doble ciego, con 135 pacientes con asma eosinofílica severa, su objetivo era evaluar el efecto de Mepolizumab a dosis de 100 mg para reducir el uso de corticoesteroides orales de mantenimiento. Este estudio se justificó principalmente en que los pacientes con asma severa tienen una serie de tratamientos con requerimientos muy complejos,

el 30 al 40% de estos pacientes requieren glucocorticoides orales para el control de su asma. El criterio utilizado para evaluar la eficacia fue la reducción porcentual en la dosis de corticosteroides orales durante las 20 a 24 semanas en comparación con la dosis basal, manteniendo el control del asma. Los sujetos fueron clasificados de acuerdo al uso de corticosteroides orales de la siguiente manera: disminución del 90 al 100%, disminución del 75 a <90%, disminución del 50% a <75%, disminución de más de 0% a <50% y sin cambio. En comparación con placebo los sujetos asignados a 100 mg alcanzaron reducciones en la dosis diaria de mantenimiento de corticosteroides orales, manteniendo el control de su patología. Dieciséis sujetos del grupo que recibió mepolizumab 100 mg versus 7 sujetos del grupo placebo, presentaron reducción del 90% al 100% en la dosis de corticosteroides orales. La probabilidad de lograr reducción en el uso de corticosteroides fue 2,39 veces mayor con mepolizumab (IC 95% 1,25-4,96 p= 0.008). La mediana en la reducción de corticosteroides fue del 50% con Mepolizumab comparada con no presentar ninguna reducción en el grupo placebo p= 0.0007. Otro hallazgo importante, fue que la incidencia de los eventos adversos no relacionados al asma fue del 83% en el grupo de mepolizumab y 91% en el grupo control, siendo las más comunes cefalea y nasofaringitis (37).

COLUMBA es un estudio abierto de extensión para estudiar la seguridad de mepolizumab en sujetos con asma a largo plazo, quienes ya habían participado en el estudio DREAM. Los pacientes recibieron 100 mg de mepolizumab subcutáneo cada 4 semanas y un cuidado estándar hasta la finalización del protocolo. Los objetivos de seguridad fueron frecuencia de eventos adversos, eventos adversos serios y eventos adversos de especial interés. Los objetivos de efectividad fueron exacerbaciones anuales, cambios en el cuestionario del control de asma 5 y cambio en el conteo de eosinófilos en sangre. Se incluyeron 347 pacientes con un promedio de seguimiento en el estudio de 3.5 años (máximo de 4,5 años y una exposición total de 1202 pacientes-año). Los eventos adversos más frecuentemente reportados fueron las infecciones del tracto respiratorio, cefalea, bronquitis y empeoramiento del asma. Setenta y nueve pacientes (23%) cursaron con uno o más eventos serios, seis murieron y ninguna de estas muertes fue relacionada al mepolizumab. En los pacientes que duraron al menos 156 semanas, se demostró una reducción del 56% en la tasa de exacerbaciones por año. El cuestionario de control de asma (TCA) disminuyó 0.47 puntos, al igual que los eosinófilos en sangre disminuyeron un 78%; las mejoras fueron similares durante todo el estudio. En conclusión, el estudio COLUMBA representa el estudio clínico más largo a su fecha en pacientes con terapia anti-IL5 y asma severa. Los resultados indican la durabilidad de la mejoría clínica y la adecuada respuesta farmacodinamia de los pacientes, luego de un tratamiento a largo plazo de mepolizumab, este estudio respalda el uso de mepolizumab en pacientes con asma eosinofílica severa manteniendo su efectividad y demostrando su perfil de seguridad.(38)

Por último, un artículo importante a presentar es COSMOS, un estudio abierto, fase 3B, multicéntrico a largo plazo de eficacia y seguridad del mepolizumab en pacientes con asma eosinofílica severa. COSMOS fue un estudio abierto de 52 semanas, en donde los pacientes recibieron mepolizumab versus placebo acorde a las guías establecidas en MENSA o SIRIUS. Los pacientes recibieron mepolizumab subcutáneo, sin importar su exposición previa y continuaron con el tratamiento estándar. El objetivo fue evaluar metas de seguridad a largo plazo. En total participaron 558 pacientes (86% recibió mepolizumab: 358 pacientes y 200 placebo). No se registraron eventos adversos fatales ni serios. En total 12 pacientes sufrieron reacciones sistémicas y 29 reacciones locales. mepolizumab demostró una respuesta duradera, en los pacientes que previamente habían recibido mepolizumab en MENSA o SIRIUS. Esta data también demostró un perfil de seguridad favorable a largo plazo para el mepolizumab, soportando a mepolizumab como un tratamiento adecuado en pacientes con asma eosinofílica severa. (39)

Además de la evidencia científica disponible en los diferentes ensayos clínicos, también se debe tener en cuenta las propiedades farmacocinéticas de la molécula. Se sabe que después de la administración subcutánea de 100 mg en sujetos con asma, en el brazo, la biodisponibilidad es del 80%, luego de la administración repetida 1 vez cada 4 semanas, hay una acumulación de 2 veces en estado estacionario. Tiene un metabolismo amplio, no se limita únicamente al tejido hepático. El promedio de vida media de eliminación varía de 16 a 22 días, se estima que la depuración sistémica en pacientes adultos, en peso promedio de 70 kg es de 0,28 Litros/día. En el momento no se conocen efectos significativos en las diversas razas o géneros. No se realizaron estudios en insuficiencia renal ni hepática. mepolizumab es para uso subcutáneo únicamente (33).

En cuanto a las reacciones adversas, se conocen las infecciones parasitarias (helmintos) ya que los eosinófilos pueden participar en la respuesta inmunológica, infecciones oportunistas por herpes zoster y otras como cefalea, reacción en la zona de inyección, dolor de espalda, fatiga, gripe, entre otros (34) (35) (36). Se ha informado sobre la aparición de reacciones anafilácticas. Las contraindicaciones de mepolizumab son hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección (34)(35).

2.2.2 Benralizumab

Benralizumab es un anticuerpo monoclonal anti eosinófilos, humanizado y afucosilado (IgG1, kappa). Se une a la superficie de eosinofilos y basofilos de forma específica por medio de la subunidad alfa del receptor de la interleucina humana 5 (IL-5R α y la ausencia de fucosa en el dominio Fc determina la afinidad por los receptores Fc γ RIII en células como los linfocitos citolíticos naturales (células NK), lo cual causa apoptosis de eosinófilos y basófilos por medio de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA), lo que llevará a la disminución de la inflamación eosinofílica (40). Esta reducción en el número de eosinófilos en sangre tras el tratamiento con benralizumab llega a niveles casi de depleción completa en las siguientes 24 horas de la primera dosis, el cual se mantiene durante todo el tratamiento, disminuyendo consigo las proteínas granulares y catiónicas de los eosinófilos, las neurotoxinas y disminución de basófilos en sangre (40).

En el momento benralizumab está aprobado en Estados Unidos, Europa y Japón, en los cuales se demostró eficacia y un adecuado perfil de seguridad basados en tres ensayos clínicos controlados aleatorizados contra placebo, de los cuales “SIROCCO” Y “CALIMA” demostraron el efecto la disminución de las exacerbaciones del asma en un seguimiento de 48 y 56 semanas respectivamente. Y en un tercer ensayo “ZONDA” el cual se investigaba la disminución del uso de corticosteroides orales en un seguimiento de 28 semanas (41).

El estudio SIROCCO es un ensayo clínico doble ciego, con grupo paralelo y controlado con placebo realizado en 374 centros de 17 países con duración de 48 semanas, con la población elegida de pacientes de 12 a 75 años con un diagnóstico de asma de al menos 1 años y que tuvieran al menos dos exacerbaciones mientras se encontraban con manejo de corticoides inhalados con altas dosis y β 2-agonistas de larga acción (ICS mas LABA) en el año anterior. De los 1205 pacientes a estudio se asignaron al azar de la siguiente manera: 407 pacientes a placebo, 400 pacientes a benralizumab 30 mg cada 4 semanas y 298 pacientes a benralizumab 30 mg cada 8 semanas (34). En los resultados encontraron que benralizumab reduce la tasa de exacerbación de asma anual más de 48 semanas cuando es dado cada 4 semanas (razón de tasas 0.55, 95% CI 0.42–0.71; $p < 0.0001$) y cuando es dado cada 8 semanas (0.49, 0.37–0.64; $p < 0.0001$). Ambos regímenes de dosis mejoraron considerablemente el FEV1 pre broncodilatador en pacientes a las 48 semanas comparado con placebo (diferencia de mínimos cuadrados: grupo cada 4 semanas 0.106 L, 95% CI 0.016–0.196; grupo cada 8 semanas 0.159 L, 0.068–0.249). Adicionalmente encontraron que los síntomas del asma mejoran comparados con placebo en el régimen de 8 semanas (diferencia de medias de mínimos cuadrados -0.25, 95% CI

-0.45 a 0.06) pero no en el de 4 semanas (-0.08, -0.27 a 0.12). Los efectos adversos más comunes fueron empeoramiento del asma (105 [13%] de 797 pacientes tratados con benralizumab vs 78 [19%] de 407 pacientes tratados con placebo) y nasofaringitis (93 [12%] vs 47 [12%]) (42).

El estudio CALIMA es también un ensayo doble ciego, con grupo paralelo y controlado con placebo que se realizó en 303 centros de 11 países durante 56 semanas, con pacientes entre 12 y 75 años en manejo del asma severo no controlado en manejo con ICS más LABA, con historia de dos o más exacerbaciones en el año anterior (43). De los 1306 pacientes a estudio, se asignaron de forma aleatoria 425 pacientes a benralizumab 30 mg cada 4 semanas, 441 pacientes a benralizumab cada 8 semanas, con las primeras 3 dosis cada 4 semanas y 440 pacientes a placebo. El primer análisis se realizó con 728 pacientes encontrando una disminución anual de las exacerbaciones de forma significativa con el régimen de cada 4 semanas (Tasa 0.60 [95% CI 0.48–0.74], Razón de Tasas 0.64 [95% CI 0.49–0.85], $p=0.0018$, $n=241$) y cada 8 semanas (Tasa 0.66 [95% CI 0.54–0.82], Razón de Tasas 0.72 [95% CI 0.54–0.95], $p=0.0188$, $n=239$) comparado con placebo (Tasa 0.93 [95% CI 0.77–1.12], $n=248$) (38). Adicionalmente se encontró mejoría importante la función pulmonar medida por FEV1 pre broncodilatador (tanto en régimen de cada 4 semanas con la de cada 8 semanas) y en la escala de síntomas de asma en pacientes con régimen de cada 8 semanas. Los efectos adversos más comunes fueron nasofaringitis (90 [21%] en el grupo de cada 4 semanas, 79 [18%] en el grupo de cada 8 semanas y 92 [21%] en el grupo placebo) y empeoramiento del asma (61 [14%] en el grupo de cada 4 semanas, 47 [11%] en el grupo de cada 8 semanas y 68 [15%] en el grupo placebo) (43).

Posteriormente se realizaron dos estudios de extensión con el objetivo de conocer la eficacia y seguridad de los dos regímenes de dosis de benralizumab a largo plazo. El primero, el estudio BORA, es un ensayo clínico paralelo, doble ciego, aleatorizado en 447 centros de 24 países. Los pacientes elegidos fueron los que completaron los ensayos clínicos SIROCCO y CALIMA, con un seguimiento de 56 semanas para pacientes adultos y 108 semanas para pacientes adolescentes (12-17 años). Se reclutaron un total de 1926 pacientes de los cuales 633 habían recibido manejo cada 4 semanas y 639 cada 8 semanas. Los 654 restantes que recibieron placebo se re asignaron de forma aleatoria para recibir uno de los 2 regímenes de benralizumab. En total se realizó un seguimiento de 1576 pacientes de los cuales 783 recibieron benralizumab cada 4 semanas y 793 cada 8 semanas, con el resultado de los efectos adversos más comunes en todos los grupos de infección del tracto respiratorio superior (14-16%), empeoramiento del asma (7-10%) y neumonía (<1%-1%). Los porcentajes de los pacientes con efectos adversos fueron similares entre los distintos tratamientos. El porcentaje de pacientes con eventos adversos fue similar entre los estudios SIROCCO o CALIMA (71-75%; grupo de benralizumab) y BORA (65-71%), así como

los porcentajes de pacientes que descontinuaron el tratamiento por eventos adversos (2% en SIROCCO y CALIMA vs 2-3% BORA) (46).

El segundo estudio de extensión se diseñó para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de benralizumab a largo término de hasta 5 años en adultos con asma en manejo con ICS mas LABA (MELTEMI) (47) . Todos los pacientes recibieron los mismos regímenes de dosis que en el estudio BORA manteniendo a los pacientes con el tratamiento ciego hasta completar todo el tratamiento. Se reclutaron 446 pacientes de los cuales 347 pacientes fueron reclutados del estudio SIROCCO y CALIMA y 99 pacientes del estudio ZONDA. De estos 384 (86,1%) completaron el estudio. Se encontró que los efectos adversos y eventos adversos serios fueron bajos (28.5-32.4 y 6.3-8.4 por 100 pacientes-años, respectivamente), estables en el tiempo y no se aumentaron con la exposición. Pocos (n=8) suspendieron el tratamiento por efectos adversos. En pacientes con eosinófilos en sangre \geq o igual de 300 células y en manejo con corticosteroides inhalados a altas dosis que recibieron benralizumab cada 8 semanas, se encontró que al menos el 75% tuvo cero exacerbaciones anuales durante el periodo de análisis (47).

En cuanto a la reducción en el uso de corticosteroides orales (CSO), se evidencia en los pacientes que participaron en el estudio ZONDA (42) y se sostuvo en el tiempo como se ve en el estudio de extensión PONENTE con una mediana de 67% de reducción con respecto a la dosis basal (48).

En el ensayo de reducción de corticosteroides orales (CSO) ZONDA, con 220 pacientes asmáticos (61 % mujeres, con edad promedio de 51 años) tratados con CSO a diario (8 a 40 mg/día; mediana de 10 mg), asociado a uso regular de ICS mas LABA, con al menos un fármaco controlador adicional para mantener el control del asma en el 53% de los casos (41). El ensayo tuvo un periodo de preinclusión de 8 semanas en el que se ajustaron los CSO hasta la dosis eficaz mínima sin perder el control del asma. Los pacientes presentaron un recuento de eosinófilos en sangre \geq 150 células/ μ l y antecedentes de al menos una exacerbación en los últimos 12 meses. En el estudio se evaluaron dos regímenes de benralizumab, 30 mg subcutáneos cada 4 semanas o cada 8 semanas (primeras tres dosis cada 4 semanas) . Se documentó que en ambas dosificaciones se logró una reducción final en la dosis media de glucocorticoides de un 75% con respecto a la dosis basal vs un 25% con la dosis en el grupo placebo ($p < 0.001$), esto corresponde a un odds de más de 4 veces en reducción de corticosteroides orales con Benralizumab. La administración de benralizumab cada 4 semanas logró un 55% menos de exacerbaciones comparada con placebo (tasa marginal 0,83 Vs 1,83 $p= 0.003$) y la administración cada 8 semanas una tasa de exacerbaciones anuales del 70 % menos (tasa marginal 0,54 Vs 1,83 $p < 0,001$). En el

seguimiento a 28 semanas no se observaron cambios en función pulmonar medidos por el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1). Se reportaron eventos adversos de forma similar en ambos grupos (44).

El estudio de extensión PONENTE, un ensayo clínico multicéntrico de aproximadamente 138 centros de 17 países, con pacientes mayores de 18 años con asma eosinofílica severa en manejo con ICS mas LABA por al menos 3 meses antes del estudio. Los pacientes recibieron una dosis de benralizumab 30 mg subcutáneo cada 4 semanas por las primeras 3 dosis y posteriormente cada 8 semanas. A las 4 semanas iniciaron la reducción de la dosis de corticosteroides orales entre 1-5 mg cada 1-4 semanas dependiendo de la dosis inicial, del control del asma y de la función adrenal. Los criterios principales fueron el porcentaje de pacientes que eliminaron la dosis diaria de corticosteroides por al menos 3 semanas y el porcentaje que logró la eliminación o una dosis diaria de prednisona o prednisolona de 5 mg o menos por 4 semanas, si el motivo para no disminuirla aún más era la insuficiencia adrenal. Se reclutaron 598 pacientes de los cuales 376 (62.88%, 95% CI 58-86-66-76) eliminaron el corticoesteroide oral y 490 (81.94%, 78.62-84-94) eliminaron el uso o lograron la disminución de 5 mg o menos de corticosteroides oral. El perfil de seguridad fue consistente con los estudios previos. La mayoría de pacientes (448 [75%] de 598) no tuvo exacerbaciones de asma durante la reducción de corticosteroides con una tasa de exacerbación anual de 0,63 (48).

Además de la evidencia científica disponible en los diferentes ensayos clínicos, también se debe tener en cuenta las propiedades farmacocinéticas de la molécula. Se sabe que la administración es únicamente subcutánea en brazo, muslo o abdomen, con una pauta de 30 mg cada 4 semanas para las primeras 3 dosis y luego cada 8 semanas. La biodisponibilidad es del 59% independiente del lugar de aplicación. Tiene un metabolismo amplio, no se limita únicamente al tejido hepático. El promedio de vida media de eliminación es de 15,5 días aproximadamente, se estima que la depuración sistémica en pacientes adultos, en peso promedio de 70 kg es de 0,29 Litros/día. No se realizaron estudios en insuficiencia renal ni hepática. (40) Se dispone de pocos datos (de menos de 300 embarazos) sobre el uso de benralizumab en mujeres embarazadas. Se desconoce si benralizumab o sus metabolitos se excretan en la leche humana o animal. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante (40).

En cuanto a las reacciones adversas, las más comunes son infección del tracto respiratorio superior (14-16%), empeoramiento del asma (7-10%) y cefalea (8 %) (46) (40). Se ha informado sobre la aparición de reacciones anafilácticas. Las contraindicaciones de benralizumab son hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección (40).

2.2.3 Dupilumab

Las interleuquinas 4 (IL- 4) y 13 (IL-13) tienen un papel importante en la patogénesis del asma, por ejemplo la IL- 13 facilita todos los procesos de remodelación de la vía aérea, aumenta la contracción y proliferación del músculo liso, la hiperplasia de las células de goblet y hace que los fibroblastos produzcan mayor cantidad de matriz extracelular con el engrosamiento de la membrana basal y el desarrollo de hiperreactividad bronquial (46) (47). También incrementa la producción de moco y estimula la expresión de la sintasa inducible de óxido nítrico a nivel de las células epiteliales aumentando la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), de ahí la posibilidad de su uso como biomarcador (47).

Dupilumab es un anticuerpo recombinante IgG4 humano monoclonal que inhibe la señalización de la IL- 4 e IL-3 a través del receptor tipo II de IL- 4 (IL-4Ra) e IL-3 (IL-3Ra), lo cual genera una regulación a la baja de la inflamación tipo 2 en una variedad de patologías como la dermatitis atópica, el asma y posiblemente en otras enfermedades alérgicas (32).

Hay varios estudios aleatorizados controlados contra placebo que muestran resultados robustos en cuanto a la eficacia en pacientes con asma no controlado. Está aprobado en Estados Unidos, Europa y Japón basados en los resultados de aproximadamente 2800 pacientes que participaron en el estudio pivotal LIBERTY ASTHMA y los estudios de fase 3 QUEST y VENTURE (17). En la actualidad tiene indicación para pacientes con asma eosinofílica con eosinófilos >150 cell /ul o FeNO > 25 ppb (34).

El estudio LIBERTY es un estudio fase 2b doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo en el que se incluyeron 174 centros de 16 regiones. Participaron mayores de 18 años con diagnóstico de asma tratados con corticoides inhalados en dosis altas o intermedias combinados con β_2 de larga acción. En total 769 pacientes aleatorizados a dupilumab 200 mg o 300 mg cada 2 o 4 semanas durante 24 meses de seguimiento. En el subgrupo de pacientes con 300 eosinófilos /ul o más se demostró un incremento en el FEV1 a las 12 semanas (200 mg cada 2 semanas, cambio de 0,43 ml p=,0008 y 300 mg cada 2 semanas, cambio de 0,39 l, p= 0,0063). Se observaron cambios similares en el subgrupo de pacientes con menos de 300 eosinófilos /ul y estos cambios se mantuvieron hasta la semana 24. La aplicación de las dosis cada 2 semanas produjo una reducción del riesgo de los eventos de exacerbaciones severas (70-70,5% para las dosis de 200 mg y 300 mg cada 2 semanas respectivamente),

siendo similar en el subgrupo de al menos 300 eosinófilos /ul (71,2-80,7%) y < 300 eosinófilos /ul (59- 67,6%) todos con valores de p estadísticamente significativos. Los eventos adversos más frecuentes fueron las infecciones del tracto respiratorio superior y las reacciones en el sitio de inyección (38).

En el estudio QUEST se aleatorizaron 1902 pacientes de más de 12 años con asma no controlada a dosis de 200 o 300 mg cada 2 semanas Vs placebo durante 52 semanas de seguimiento. La tasa de exacerbaciones graves anuales de asma fue de 0,46 (IC 95% 0,39-0,53) en la dosis de 200 mg y de 0,87 (IC 0,72-1,05) para los pacientes asignados a placebo; con una tasa de un 47,7% menos exacerbaciones para dupilumab(<0,001) y resultados similares para la dosis de 300 mg . Luego de 12 semanas, se documentó un incremento del FEV1 de 0,32 litros en los pacientes asignados a dupilumab 200 mg (diferencia de 0,14 l p<0,001). En los pacientes con conteo de eosinófilos > 300 cel/ml se observó un descenso del 65,8% en la tasa de exacerbaciones anuales comparado con placebo (IC95% 52-75,6). Como efectos secundarios importantes el 4,1% de los pacientes (54) experimentó eosinofilia luego de su inicio (38).

En el VENTURE se aleatorizaron 210 pacientes con asma con requerimiento de glucocorticoides orales a recibir 300 mg de dupilumab cada 2 semanas por 24 semanas comparado con terapia estándar. El grupo expuesto a dupilumab logró una reducción del 70,1% en la dosis de glucocorticoide comparado con una reducción del 41,9% en el grupo placebo (p<0,001). Un 80% Vs 50% consiguió disminuir en al menos un 50% la dosis de glucocorticoides, un 69% Vs 33% tuvieron una reducción de dosis a menos de 5 mg día y un 48% Vs 25% lograron suspender completamente el uso de glucocorticoides. Además de estos hallazgos los pacientes con dupilumab lograron una reducción del 59% en la tasa de exacerbaciones comparada con placebo (IC 95% 37-74) y un aumento de 0,22 l en el FEV1 (IC 95% 0,09-0,34). También se reportó eosinofilia transitoria en el grupo expuesto a dupilumab (14 Vs 1%) (39).

Más recientemente en estudio LIBERTY ASTHMA TRAVERSE que es un estudio abierto de extensión, se evaluó la seguridad y eficacia de dupilumab en adultos y adolescentes que habían completado los estudios de fases 2, 2b, 3 y VENTURE. En total 2039 pacientes con asma moderada a severa o dependientes de corticosteroides sistémicos que recibieron dupilumab 300 mg sc cada 2 semanas durante 96 semanas. Se documentó que la reducción en la tasa anual de exacerbaciones graves de asma y la mejoría en el FEV1 fueron sostenidas durante la fase de extensión. La eficacia fue similar en pacientes con biomarcadores elevados de inflamación tipo 2 (40).

Además de la evidencia científica disponible en los diferentes ensayos clínicos, también se debe tener en cuenta las propiedades farmacocinéticas de la molécula. La administración es únicamente subcutánea en brazo, muslo o abdomen. Para pacientes con asma severa dependientes de corticosteroides orales, o con dermatitis atópica o rinosinusitis crónica grave con poliposis nasal se recomienda una dosis inicial de 600 mg, seguida de 300 mg cada 2 semanas administrados en inyección subcutánea. Para el resto de pacientes la dosis inicial es de 400 mg seguida de 200 mg cada dos semanas (33). La biodisponibilidad varía entre el 61 % y el 64 %, determinada por un análisis farmacocinético (FC) de la población. Mediante el análisis FC de la población se estimó un volumen de distribución de dupilumab de aproximadamente 4,6 l, lo que indica que dupilumab se distribuye principalmente en el aparato circulatorio (50).

Dupilumab es una proteína, que se degrada en pequeños péptidos y aminoácidos individuales. En concentraciones altas, la eliminación no se satura por ser una vía proteolítica, a diferencia que en concentraciones más bajas se elimina por medio de células diana, lo cual es saturable. Posterior de la última dosis, el tiempo medio necesario para disminuir las concentraciones del fármaco por debajo del límite inferior es de 6-7 semanas para el grupo de dupilumab 300 mg, 9 semanas para el grupo de dupilumab 200 mg, 10-11 semanas para el grupo de dupilumab 300 mg y de 13 semanas para el de 300 mg. No se realizaron estudios en insuficiencia renal ni hepática. Se dispone de datos limitados sobre el uso de dupilumab en mujeres embarazadas. Se desconoce si dupilumab o sus metabolitos se excretan en la leche humana o animal (50).

2.3 Terapias biológicas disponibles en asma severa eosinofílica no alérgica biológicas disponibles en Colombia:

Ahora que se conoce el sustento científico de cada molécula a estudio, daremos a conocer las indicaciones aprobadas por la entidad reguladora colombiana INVIMA y compararemos la indicación de cada molécula en otras entidades referentes como son FDA y EMA.

Mepolizumab:

Esta molécula se encuentra con aprobación regulatoria e indicaciones en los siguientes países:

- INVIMA: Está indicado como tratamiento de mantenimiento de adición para asma eosinofílica en pacientes mayores de 18 años inadecuadamente controlados con altas dosis de corticosteroides inhalados y con un controlador adicional.

- FDA: Está indicado como tratamiento de mantenimiento de pacientes con asma severa de 12 años o mayor, y con un fenotipo eosinofílico
- EMA: Está indicado como tratamiento para adultos con asma eosinofílica severa refractaria, adolescentes y niños de 6 años o mayores.
-

Benralizumab:

Esta molécula se encuentra con aprobación regulatoria e indicaciones en los siguientes países:

- INVIMA: Está indicado como tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes adultos con asma grave eosinofilia (recuento de eosinófilos en la sangre $>$ o igual a 300 células/MI o $>$ o igual a 150 células/ml si está en tratamiento con corticosteroides orales) con exacerbaciones frecuentes que requieran hospitalización a pesar de adecuada adherencia y técnica de uso del inhalador y de la administración en dosis plena de corticosteroides inhalados u orales y agonistas B de acción prolongada.
- FDA: Tratamiento de adición al mantenimiento de pacientes con asma severa de 12 años o mayores, y con fenotipo eosinofílico.
- EMA: Tratamiento de adición al mantenimiento, en pacientes adultos con asma severa eosinofílica grave con inadecuado control a pesar de dosis altas de corticosteroides y agonistas beta de larga acción.

Dupilumab:

Esta molécula se encuentra con aprobación regulatoria e indicaciones en los siguientes países:

- INVIMA: Indicado como tratamiento complementario de mantenimiento en pacientes con asma grave ($>$ o igual a 150 eosinófilos / ml) no controlada, a pesar de adecuada adherencia y técnica de uso del inhalador, grave a partir de los 18 años a pesar de la administración de dosis plenas de corticosteroides inhalados y agonistas B de acción prolongada.
- FDA: Tratamiento de adición al mantenimiento en pacientes con asma moderada a severa, de 12 años o mayores, con fenotipo eosinofílico o con asma dependiente a los corticosteroides orales.
- EMA: En adultos o adolescentes de 12 años o más, como tratamiento de adición al mantenimiento para el manejo del asma severa con inflamación tipo 2 caracterizada por aumentar eosinófilos en sangre y/o aumentar FeNo, quienes están adecuadamente controlados con altas dosis de corticosteroides inhalados más otro producto médico para el tratamiento de mantenimiento.

3. HIPÓTESIS

Hipótesis nula

No existe diferencia en la eficacia entre las terapias biológicas benralizumab, dupilumab o mepolizumab, disponibles en Colombia, para el tratamiento de asma eosinofílica severa.

Hipótesis Alternativa

Existe diferencia en la eficacia en al menos una de las terapias biológicas benralizumab, dupilumab o mepolizumab disponibles en Colombia para el tratamiento de asma eosinofílica severa.

4. OBJETIVOS

4.1 General

Establecer si alguna de las opciones de tratamiento biológico disponible en Colombia para pacientes con asma severa eosinofílica es más eficaz en el control de enfermedad.

4.2 Específicos

1. Identificar cuál de las terapias biológicas es más eficaz en términos de reducción del número de exacerbaciones graves de asma y mejoría en parámetros de función pulmonar.
2. Definir cuál de las terapias biológicas es más eficaz en reducir el número de pacientes que requieren corticosteroides sistémicos para mantener el control del asma.
3. Definir cuál de las terapias biológicas es más eficaz en mejorar la función pulmonar en términos de cambio en el FEV1 pre broncodilatador.

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se considera clasificado como investigación sin riesgo, pues consiste en la revisión y selección de ensayos aleatorizados en los que se comparan contra placebo o contra ellas mismas, tres intervenciones farmacológicas. Las variables objeto de estudio en esta investigación no se corresponden con la modificación intencionada de variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos participantes según lo establece la Resolución 8430 de 1993, sino que hacen referencia a información divulgada a través de publicaciones científicas.

Las investigadoras serán cuidadosas para proteger la integridad de la información científica obtenida de manera tal que no habrá variación, manipulación o cambio de los datos recogidos en las fuentes originales.

Si bien, una de las investigadoras realiza actividades de promoción en el ámbito médico clínico de las moléculas Benralizumab y Dupilumab, y otra de las investigadoras trabaja para la empresa que realiza el monitoreo de eventos adversos de Mepolizumab, ellas declaran que no tienen conflictos de interés para la realización de este estudio, pues la intención principal y el alcance del estudio es esencialmente académico lo cual se evidencia al no recibir estímulos o compensaciones económicas de las empresas fabricantes o comercializadoras de las moléculas objeto de estudio. En caso que los resultados de este estudio fuesen susceptibles de ser publicados esta declaración será explícita en el texto de los documentos requeridos por los comités editoriales o científicos. En todo momento y tiempo que dure la realización de este estudio incluido el análisis de los datos y la elaboración de los reportes correspondientes las investigadoras, bajo la tutoría de su asesor, mantendrán una actitud objetiva y de buena conducta científica para garantizar el carácter ético del estudio y de su participación en el.

De acuerdo con su categoría de riesgo y el tipo de variables que se midieran en este estudio se considera que el estudio no requiere consentimiento informado alguno.

Durante el proceso de ejecución del estudio se tendrán presentes los principios de respeto por los derechos de autor.

6. METODOLOGÍA

6.1 Protocolo y registro

Para dar respuesta a la pregunta de investigación y teniendo en cuenta que en Colombia se cuenta sólo con tres medicamentos biológicos que pueden ser utilizados en pacientes con asma eosinofílica, los cuales carecen de evidencia de estudios que los compare entre sí, se decidió realizar una revisión sistemática inicial y, en caso de ser posible, plantear un metaanálisis o un metaanálisis en red que permitiera evaluar los efectos relativos de las tres intervenciones, estimando un análisis directo e indirecto de la evidencia.

Inicialmente se realizó el registro del protocolo del metaanálisis en red de **EFFECTIVIDAD DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS DISPONIBLES EN COLOMBIA PARA EL ASMA GRAVE EOSINOFÍLICA: UN METANÁLISIS EN RED**, por medio de la plataforma de Open Society Framework (OSF) el día 15 de Junio del 2021.

La revisión se realizó acorde a la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) publicada en 2020.

6.2 Fuentes de información y criterios de elegibilidad de los estudios

Se realizó una búsqueda en las bases de datos de PubMed, Scopus y Ovid a través del acceso de la Universidad del Rosario. Las herramientas fueron utilizadas en agosto del 2021 (PubMed) y enero del 2022 (Scopus, Clinical Trial). Así mismo, se incluyeron artículos identificados durante el planteamiento del protocolo.

Se incluyeron ensayos clínicos controlados fase 3, publicados hasta el 2021, en español e inglés para todas las moléculas con autorización INVIMA en Colombia (Benralizumab, Dupilumab y Mepolizumab) para el tratamiento del Asma Eosinofílica Severa que para el estudio se definió como: pacientes con asma bien documentada, que tuvieran evidencia de eosinofilia >150 cel/ul, mayores de 12 años y que se encontraran siendo manejados con dosis intermedias o altas de corticosteroides, un segundo controlador y al menos una exacerbación de asma dentro del último año.

Los estudios debían incluir desenlaces primarios o secundarios de eficacia, dados por exacerbaciones clínicamente significativas, reducción el uso de corticosteroides sistémicos y mejoría en función pulmonar medida en FEV1. Una exacerbación significativa se definió como un empeoramiento de los síntomas del asma que requiere el uso de corticosteroides sistémicos, la asistencia al servicio de urgencias o que llevara a hospitalización.

El comparador fue placebo y/o cualquier otro medicamento, además tanto el grupo de intervención como el de placebo debían continuar bajo la misma terapia estándar de acuerdo a la definición de asma eosinofílica severa que se indicó previamente.

Se excluyeron estudios que analizaron poblaciones diferentes a las de interés o poblaciones especiales como mujeres en embarazo o niños menores de 12 años. Adicionalmente los estudios que evaluaban las intervenciones en situaciones distintas al contexto de asma eosinofílica o desenlaces que no sean los de interés o que utilizaran un comparador diferente a la terapia estándar.

Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos mencionadas en donde se incluyeron los términos: “asma eosinofílica”, “ensayo clínico”, “dupilumab”, “mepolizumab” y “benralizumab”, en los idiomas de español e inglés.

La búsqueda detallada en cada base de datos se describe en [anexos 11.1 en Tabla 1, 2 y 3.](#)

6.3 Selección de estudios

Por medio de 3 evaluadoras de revisión (DG, IM y LO) se realizó inicialmente un screening independiente de los títulos y los abstracts de los artículos identificados como potenciales. Acorde a los criterios de inclusión y exclusión se codificaron como aceptable o no aceptable mediante la herramienta colaborativa Rayyan. Posteriormente, de forma independiente se realizó la revisión completa del texto por medio de dos evaluadoras (DG, LO), se identificaron los estudios acorde a los criterios de inclusión y exclusión y se resolvieron los desacuerdos por medio de la discusión de los artículos con la tercera evaluadora (IM).

6.4 Extracción y síntesis de datos

Para la extracción y síntesis de los datos se incluyeron los datos de nombre de los autores, año de publicación, tipo de diseño del estudio, características de la población, tratamientos que recibieron los pacientes en el grupo control, tiempo de seguimiento y el número de eventos de cada desenlace de interés entre el grupo intervenido con cada uno de los biológicos y el grupo control, además de la medida de resumen del desenlace de interés que en el caso de exacerbaciones fue la tasa de proporciones anualizada (rate ratio RR). Para el desenlace de reducción de corticoides se utilizó OR y para los cambios en la función pulmonar la diferencia de medias por método de mínimos cuadrados.

Posteriormente se realizó un metaanálisis, se verificó la heterogeneidad con la I Higgins y con el valor de p del estadístico Q para determinar si se usarían efectos fijos o aleatorios y se realizó un forest plot de la evidencia disponible de acuerdo a los desenlaces de interés.

Para la construcción del modelo de metaanálisis se realizó una comparación de análisis en red de forma cuantitativa directa e indirecta únicamente para el desenlace de exacerbaciones

Para realizar los cálculos del metanálisis se utilizó Stata versión 17 con la licencia suministrada por la Universidad del Rosario y para la estimación de las comparaciones directas e indirectas se utilizó R 4.2.0 usando el paquete net meta.

6.5 Riesgo de sesgo de los estudios

Se realizó la evaluación del riesgo de sesgos utilizando la herramienta Risk of Bias (RoB), para ensayos clínicos controlados con diseño paralelo. El proceso de evaluación del riesgo de sesgo, se hizo mediante la valoración independiente de cada una de las tres investigadoras, posteriormente se realizó un consenso de los resultados, con el fin de establecer un único criterio de riesgo de sesgo.

Con el funnel plot se realizó la evaluación de sesgos de publicación y selección.

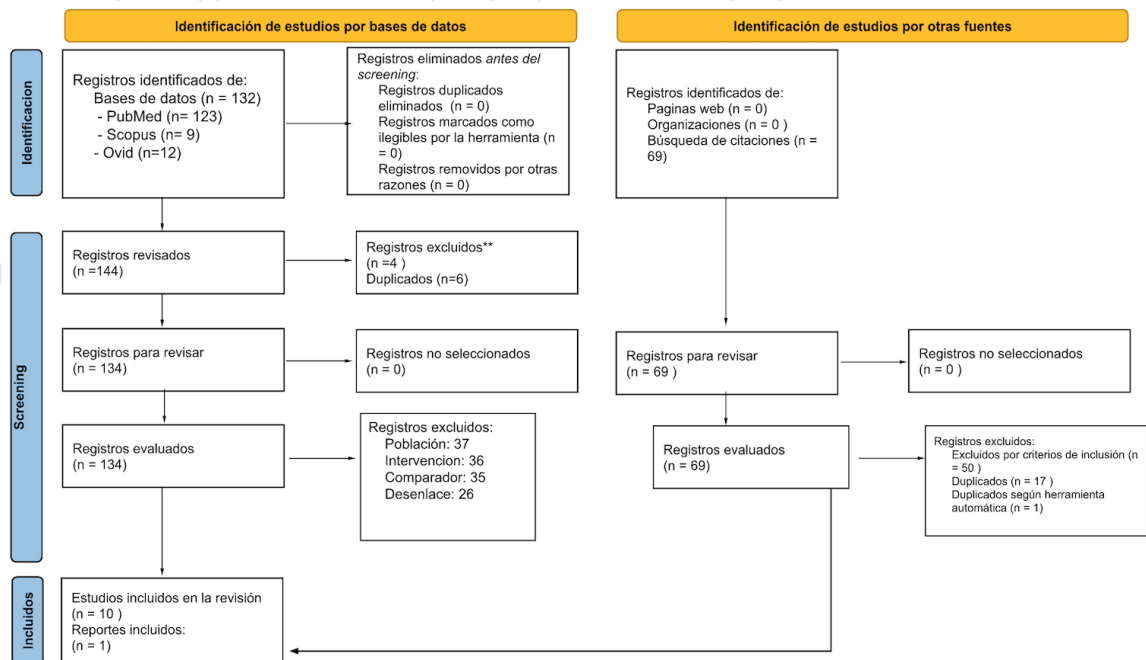
7. RESULTADOS

7.1. Proceso de selección de los estudios

Producto de la búsqueda en las bases de datos, registros y la identificación de la bibliografía utilizada para el marco teórico de la presente investigación, se obtuvieron 345 artículos en total. Se ingresaron a la fase de screening 144 artículos de los identificados por bases de datos/ registros y los 69 identificados durante la fase de revisión de la literatura. Posteriormente se excluyeron 10 artículos duplicados (4 con la herramienta automática de Rayyan). Se evaluaron 134 artículos de los cuales se excluyeron de la siguiente manera: 37 porque la población incluida no se ajustada a los criterios de inclusión, 36 porque la intervención no era la de interés, 35 porque el comparador difería de los criterios de inclusión y 26 porque evaluaban desenlaces diferentes a los de interés. De los 69 artículos identificados en la fase de revisión de la literatura, se excluyeron 50 porque no cumplían los criterios de inclusión y 18 duplicados (1 identificado con la herramienta automática). Finalmente se incluyeron 11 artículos. De estos 11 artículos se encontraron 5 estudios que evaluaron Mepolizumab, 4 Benralizumab y 3 para Dupilumab.

Fig. 2. PRISMA

PRISMA 2020 diagrama de flujo para revisiones sistemáticas lo que incluye búsquedas en bases de datos, registros y otras fuentes



**Herramienta de automatización Rayyan que identifico artículos duplicados exactos.

De: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

7.2 Características de los estudios

Todos los estudios incluidos se publicaron en inglés, con un total de 5 estudios de Mepolizumab (Pranabashis 2009, Pavor 2012, Ortega 2014, Bel 2014 y Chupp 2017), 4 estudios de Benralizumab (Bleecker 2016, FitzGerald 2016, Harrison 2021, Nair 2017) y 2 de Dupilumab (Castro 2018, Klaus 2018). En los 11 estudios incluidos se evaluaron un total de 7452 pacientes, 4822 en el grupo de intervención y 2621 en el grupo placebo, el tiempo de seguimiento varió entre 20 y 52 semanas.

La población incluida correspondió a pacientes asmáticos bien documentados con al menos una exacerbación en los últimos 6-12 meses antes de la inclusión en el estudio, dosis media a alta de corticosteroides inhalados claramente especificada en los estudios de Chupp 2017 y Castro 2018, además de la posibilidad de recibir un tercer controlador. En cuanto a la definición de asma eosinofílica Pavor 2012, Ortega 2014, Chupp 2017 evalúan la presencia de algún biomarcador que indicaba inflamación eosinofílica como eosinofilia periférica, eosinófilos en esputo o FENO. Los estudios de Bleecker 2016, FitzGerald 2016 buscaron estratificar los resultados acorde al conteo de eosinófilos periféricos y el estudio de Harrison 2021 tiene dentro de sus criterios de inclusión eosinofilia periférica y marcadores clínicos asociados a eosinofilia como la presencia de poliposis nasal. En el estudio de Castro 2018 el 28% aproximado de la población intervenida tenía menos de 150 eosinófilos en sangre periférica.

La mayoría de los estudios incluyeron pacientes con una edad promedio entre 46 y 52 años, con una proporción de mujeres del 44 al 67,9%. La proporción de corticoides orales que recibían de base estas poblaciones varió del 19-57% lo cual es acorde con la severidad de la enfermedad de base esperada para una población de asma severa. En cuanto a la función pulmonar la mayoría de los pacientes cursaron con obstrucción de leve a moderada de base.

Tabla 1. Características de la población de los estudios incluidos en el metaanálisis.

ID Estudio (primer autor-año publicación)	Duración (semana)	N (en cada brazo)	Edad (promedio +/- SD) o promedio (rango)	Género (% femenino)	VEF1 base (En L o % de predicho/-SD)	Uso de corticoides orales en baseline (%)	Uso de esteroides inhalados en baseline (%)	Criterio para "eosinofílico"
Pranabasis 2009	50	Mepolizumab: 32	Mepolizumab : 48	Mepolizumab: 52%	Mepolizumab: 78.1+/-20.9	Mepolizumab NA : 57.1%	NA	NA
		Placebo: 29	Placebo: 50	Placebo: 44%	Placebo: 77.6+/-24.1	Placebo: 53.1		
Pavord 2012	52	Mepolizumab (75mg): 153	Mepolizumab (75mg): 50.2 (10.8)	NA	Mepolizumab (75mg): 1.81 (0.637)	Mepolizumab (75mg): 30%		1 o más criterios: eosinófilos en esputo de 3% o más, FENO 50 ppb o más, eosinófilos en sangre de $0.3 \times 10^9/L$ o deterioro del asma después de reducción del 25% o menos de corticosteroideos orales o inhalados.
		Mepolizumab (250mg): 152	Mepolizumab (250mg): 49.4 (11.6)		Mepolizumab (250mg): 1.85 (0.672)	Mepolizumab (250mg): 33%		
		Mepolizumab (750mg): 156	Mepolizumab (750mg): 48.6 (11.1)		Mepolizumab (750mg): 1.95 (0.670)	Mepolizumab (750mg): 30%		
		Placebo: 155	Placebo: 46.4 (11.3)		Placebo: 1.9 (0.653)	Placebo: 29%		
Ortega 2014	32	Mepolizumab (IV): 191	Mepolizumab (IV): 50 (13-82)	Mepolizumab (IV): 55%	Mepolizumab (IV): 1.86 +/- 0.7	Mepolizumab (IV): 25%		Eosinófilos en sangre > 150 células/mL o >300 células/mL en algún momento del año previo.
		Mepolizumab (SC): 194	Mepolizumab (SC): 51 (12-81)	Mepolizumab (SC): 60%	Mepolizumab (SC): 1.73+/-0.66	Mepolizumab (SC): 27%		
		Placebo: 191	Placebo: 49 (12-76)	Placebo: 56%	Placebo: 1.86 +/- 0.63	Placebo: 23%		

ID Estudio (primer autor-año publicación)	Duración (semanas)	N (aleatorio en cada brazo)	Edad (promedio +/- SD) o promedio (rango)	Género (% femenino)	VEF1 base (En L o % de predicho/-SD)	Uso de corticoides orales en baseline (%)	Uso de esteroides inhalados en baseline (%)	Criterio para "eosinofílico"
Chupp 2017	24	Mepolizumab : 274	Mepolizumab : 49.8 (14)	Mepolizumab : 54%	Mepolizumab : 1.8 (0.6)	Mepolizumab : 23%	Mepolizumab : 99%	Eosinófilos en sangre >300 células/ µL en los 12 meses anterior al screening o eosinófilos en sangre <150 células/ µL al screening
		Placebo: 277	Placebo: 52.1 (12.9)	Placebo: 64%	Placebo: 1.7 (0.6)	Placebo: 24%	Placebo: 100%	
Bleecker 2016	48	Benralizumab (4sem): 399	Benralizumab (4sem): 50.1 (13.4)	Benralizumab (4sem): 69%	Benralizumab (4sem): 1.655 (0.553)	NA	NA	NA
		Benralizumab (8sem): 398	Benralizumab (8sem): 47.6 (14.5)	Benralizumab (8sem): 63%	Benralizumab (8sem): 1.680 (0.580)			
		Placebo: 407	Placebo: 50.1 (13.4)	Placebo: 66%	Placebo: 1.660 (0.584)			
FitzGerald 2016	60	Benralizumab(4sem): 425	Benralizumab(4sem): 50 (13.6)	Benralizumab(4sem): 64%	Benralizumab(4sem): 1.757 (0.602)	NA	NA	NA
		Benralizumab(8sem): 441	Benralizumab(8sem): 49 (14.3)	Benralizumab(8sem): 62%	Benralizumab(8sem): 1.759 (0.641)			
		Placebo : 440	Placebo : 48.8 (15.1)	Placebo : 60%	Placebo: 1.771 (0.645)			

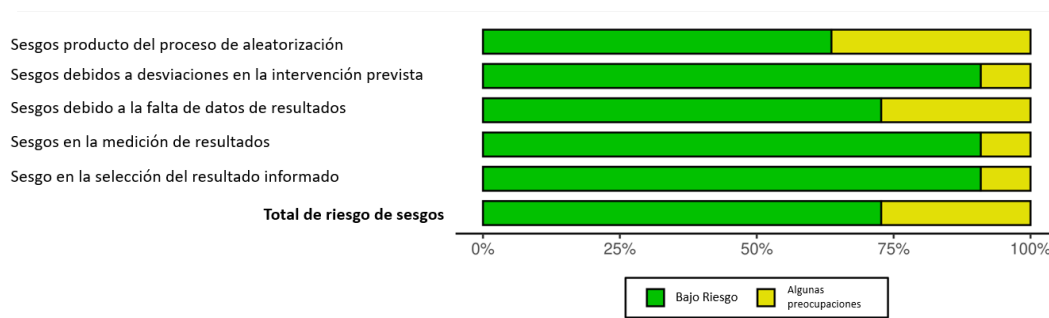
ID Estudio (primer autor-año publicación)	Duración (semana)	N (aleatorio en cada brazo)	Edad (promedio +/- SD) o promedio (rango)	Género (% femenino)	VEF1 base (En L o % de predicho/-SD)	Uso de corticoides orales en baseline (%)	Uso de esteroides inhalados en baseline (%)	Criterio para "eosinofílico"
Harrison 2021	24	Benralizumab: 427	Benralizumab: 52.2 (12.7)	Benralizumab: 62%	Benralizumab: 1.63 (0.609)**	Benralizumab: 20%	NA	NA
		Placebo: 229	Placebo: 53.3 (12.5)	Placebo: 59%	Placebo: 1.72 (0.629)** pasado a L	Placebo: 19%		
Castro 2018	52	Dupilumab (200mg): 631	Dupilumab (200mg): 47.9+/- 15.3	Dupilumab (200mg): 61.3%	Dupilumab (200mg): 1.78+/-0.62	NA	Med200: 50.2%	Media de eosinófilos en sangre periférica en cada grupo osciló entre 349- 391
		Placebo1: 317	Placebo1: 48.2+/-15.6	Placebo1: 62.5%	Placebo1: 1.76+/-0.61		Plac1: 54.3%	
		Dupilumab (300mg): 633	Dupilumab (300mg): 47.7+/-15.6	Dupilumab (300mg): 62.2%	Dupilumab (300mg): 1.78+/-0.6		Med300: 51%	
		Placebo2: 321	Placebo2: 48.2+/-14.7	Placebo2: 67.9%	Placebo2: 1.75+/-0.7		Plac2: 52%	
Bel 2014	20	Mepolizumab: 69	Mepolizumab: 50 (16-74)	Mepolizumab: 64 %	Mepolizumab: 1.9+/-0.66	NA	NA	Eosinófilos en sangre >300 células/ µL en los 12 meses antes ascreening o en sangre <150 células/ µL..
		Placebo: 66	Placebo: 50 (28-78)	Placebo: 45%	Placebo: 2 +/- 0.82			
Klaus 2018	24	Dupilumab: 103	Dupilumab: 1.9+/-12.5	Dupilumab: 60%	Dupilumab: 1.53+/-0.53	NA	NA	NA
		Placebo: 107	Placebo: 50.7+/-12.8	Placebo: 61%	Placebo: 1.63+/-0.61			

ID Estudio (primer autor-año publicación)	Duración (semana) manejo	N (aleatorio en cada brazo)	Edad (promedio +/- SD) o promedio (rango)	Género (% femenino)	VEF1 base (En L o % de predicho/-SD)	Uso de corticoides orales en baseline (%)	Uso de esteroides inhalados en baseline (%)	Criterio para "eosinofílico"
Nair 2017	28	Benralizu mab (4sem): 73	Benralizumab (4sem): 52.9 +/- 10.1	Benralizum ab(4sem): 64%	Benralizum ab(4sem): 1.754 +/- 0.635	NA	NA	Eosinofilia de 150 células o mas por mililitro cúbico
		Benralizu mab (8sem): 72	Benralizumab (8sem): 50.2 +/- 12	Benralizum ab(8sem): 56%	Benralizum ab(8sem): 1.850 +/- 0.741			
		Placebo: 75	Placebo: 49.9 +/- 11.7	Placebo: 64%	Placebo: 1.931 +/- 0.662			

7.3 Evaluación y riesgo de sesgos

De los once estudios seleccionados, todos fueron evaluados para el riesgo de sesgos de forma individual por cada una de las investigadoras utilizando los dominios descritos en la herramienta Risk of Bias (RoB 2.0). Posteriormente se realizó una reunión de consenso donde se obtuvo la calificación global de cada dominio. El resultado se presenta en la Figura 3.

Fig. 3 Resumen de Evaluación de Riesgo de Sesgos.





No se encontró alerta de sesgo grave en los artículos incluidos y se consideró que los estudios incluidos tenían adecuada metodología para ser incluidos en el metaanálisis. El resultado se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2. Evaluación de Riesgo de Sesgos (RoB 2.0)

	DOMINIOS DE RIESGO DE SESGO					TOTAL
	D1	D2	D3	D4	D5	
Hector G. Ortega. N Engl J Med 2014;371:1198-207.	-	+	+	-	+	-
N Engl J Med 2009;360:973-84.	-	-	+	+	+	-
Ian D Pavord. Lancet 2012; 380: 651–59	+	+	+	+	+	+
Geoffrey L Chupp. Lancet Respir Med 2017.	+	+	+	+	+	+
Eugene R Bleeker. Lancet. 2016 Oct 29;388(10056):2115-2127.	+	+	+	+	+	+
J Mark FitzGerald. Lancet. 2016 Oct 29;388(10056):2128-2141	+	+	+	+	+	+
Tim W Harrison. Lancet Respir Med 2021; 9: 260–74.	-	+	+	+	+	+
N Engl J Med 2018; 378:2486-2496.	-	+	-	+	-	-
Klaus F. Rabe. N Engl J Med 2018;378:2475-85.	+	+	-	+	+	+
N Engl J Med 2017;376:2448-58..	+	+	-	+	+	+
Elisabeth H. Bel. N Engl J Med 2014;371:1189-97.	+	+	+	+	+	+

Estudio

Dominios
D1: Sesgos producto del proceso de aleatorización
D2: Sesgo debido a desviaciones de la intervención prevista
D3: sesgo debido a la falta de datos de resultados
D4: sesgo en la medición del resultado
D5: sesgo en la selección del resultado informado

Proceso de Juicio
Bajo riesgo 
Algunas preocupaciones 

7.4 Resultados de los estudios incluidos acorde al desenlace de eficacia escogido

Se incluyeron 9 estudios en el desenlace de exacerbaciones, 3 en el desenlace de reducción de corticoides y 7 para el desenlace de función pulmonar.

Cuando el dato no estaba reportado se procedió al cálculo de las tasas de proporción utilizando los eventos notificados en el caso de exacerbaciones. Para Mepolizumab sólo se tomaron los datos de la dosis reportada de 100 mg mensual que tiene aprobación INVIMA, para Benralizumab se tuvieron en cuenta los datos del esquema de aplicación cada 8 semanas de manera estratificada y para Dupilumab se tomaron en cuenta los regímenes aprobados por el INVIMA, pero para el desenlace de reducción de corticoides sólo se tuvo en cuenta los datos correspondientes a la dosis de 300 miligramos cada 15 días. En el desenlace de reducción de corticoides se tomaron solo

3 estudios, 1 de cada molécula, que exploraban este desenlace y se identificaron desenlaces comunes (reducción del 100% del corticoide y lograr 5 mg o menos de corticosteroide). Para el desenlace de mejora en función pulmonar se procedió a transformar las variables a litros para que fueran comparables y sólo se tomaron aquellos estudios que reportaron FEV1 pre broncodilatador.

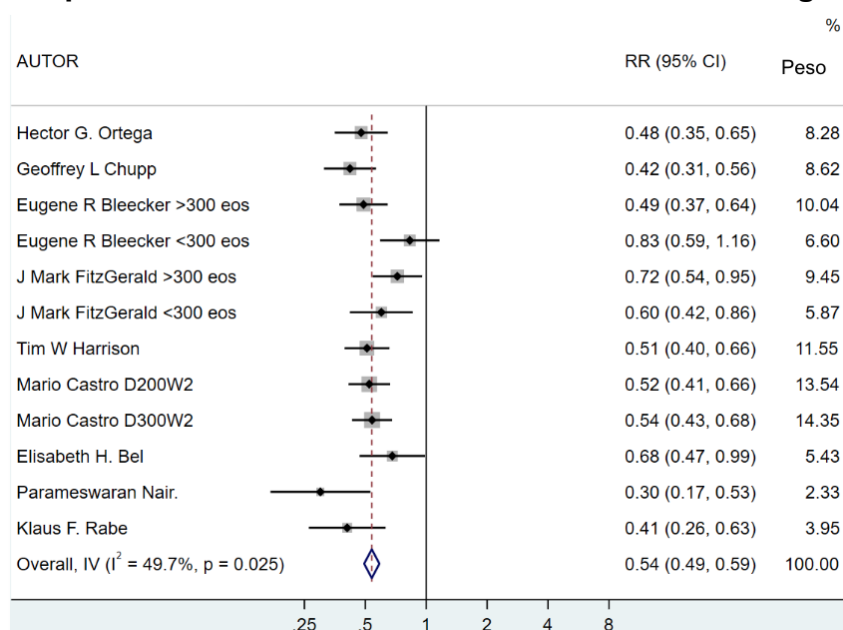
7.4.1 Exacerbaciones Clínicamente significativas

Se consideró una exacerbación clínicamente significativa el incremento de los síntomas del asma que obliga a utilizar corticosteroides sistémicos, o asistir a urgencias o genera la necesidad de una hospitalización.

Para el desenlace de exacerbaciones clínicamente significativas se incluyeron 9 de los 11 artículos tras evaluar únicamente las dosis y esquemas con aprobación INVIMA en nuestro país y la forma como se reportaba el desenlace.

Se tomó como desenlace la razón de las tasas de las exacerbaciones anuales (tasa de exacerbación anual en grupo intervenido vs placebo). En el caso de los estudios de Benralizumab los resultados se fueron estratificados acorde al nivel de eosinófilos periféricos. Y en los estudios de Dupilumab se tuvo en cuenta el esquema de 200 y 300 mg cada 15 días. En el estudio de Klaus F . Rabe se tuvo en cuenta la dosis de 300 mg cada 15 días pues el desenlace primario del estudio se relacionaba con la capacidad de la intervención para lograr reducción de esteroides sistémicos, por tanto, fue el esquema explorado para este desenlace.

Figura 4. Forest plot desenlace: Exacerbaciones Clínicamente Significativas.

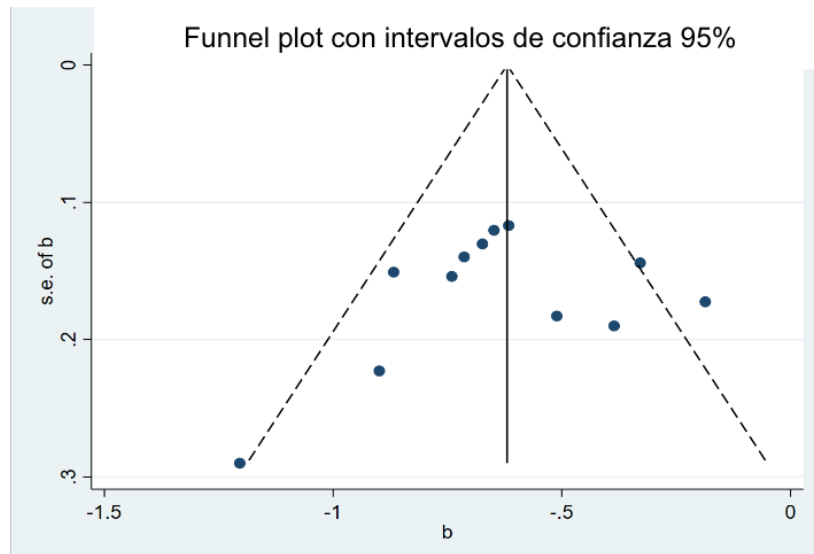


Se encontró que de forma global todas las moléculas son eficaces en lograr la reducción de exacerbaciones clínicamente significativas. En el caso de Benralizumab, el estudio de Bleecker estratificado por eosinófilos menores a 300 cel/ml, no alcanzó una reducción de exacerbaciones estadísticamente significativa (RR 0,83 IC 95% 0.54-1.16). Sin embargo, cuando se evaluó de forma no estratificada Benralizumab (Paramenswaran Nair) muestra el efecto más importante en el desenlace de exacerbaciones (RR 0,3 IC 95% 0.17-0.43). Mepolizumab en el estudio de Bel tuvo resultados limítrofes (RR 0,68 IC 95% 0.47-0.99).

Acorde a estadístico Q ($p = 0.025$) se trata de estudios heterogéneos con I Higgins (49,7%), que corresponde a heterogeneidad moderada por lo cual se considera un modelo de efectos aleatorios.

En cuanto al sesgo de publicación el funnel plot evidencia que hay más probabilidad de que los estudios incluidos sean aquellos que benefician el efecto positivo de la intervención, lo cual indica un riesgo de sesgo de publicación, ya que no fue posible incluir estudios que mostraran desenlaces negativos de efectividad de las moléculas. Esto puede estar causado por el patrocinio de la industria farmacéutica en todos los estudios incluidos (4).

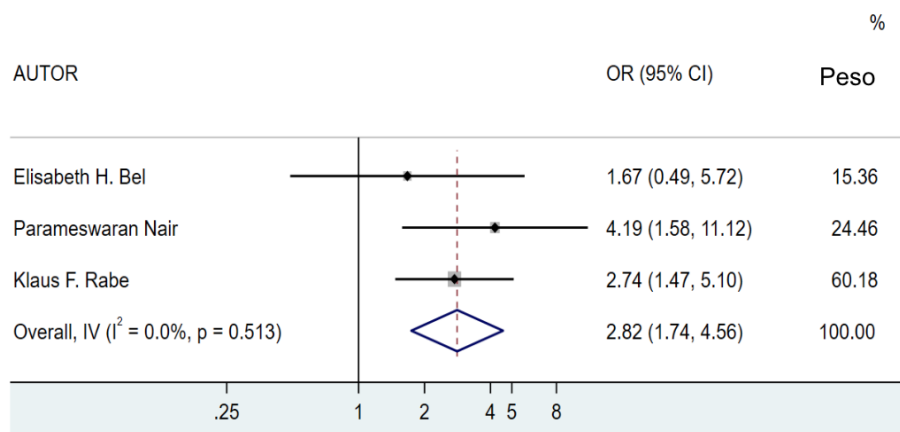
Fig 5. Funnel plot desenlace: Exacerbaciones Clínicamente Significativas.



7.4.2 Reducción en uso de corticosteroides sistémicos.

Se identificaron 3 de los 11 estudios que exploraron específicamente este desenlace, al evaluar estos estudios se encontraron desenlaces comunes los cuales se analizaron. Tanto lograr una reducción del 100% del corticoide, como lograr una dosis de 5 mg o menos de corticosteroide, se reportaban como odds ratios.

Fig. 6. Forest plot desenlace: Reducción del 100% de esteroide sistémico

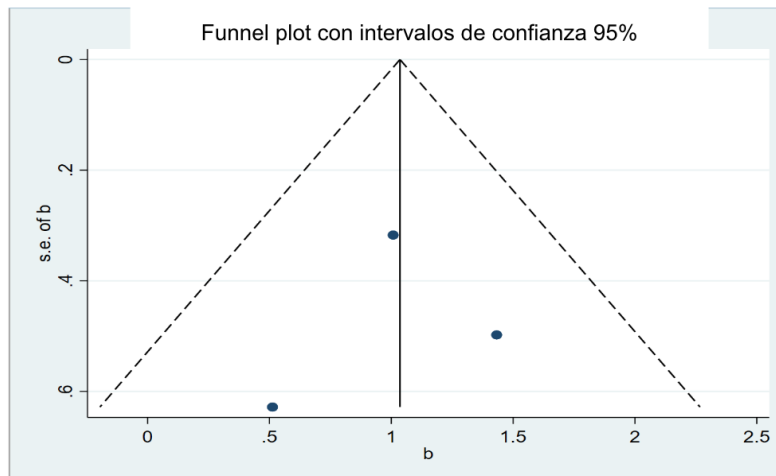


En este desenlace particularmente Benralizumab tiene más probabilidad de lograr la reducción del 100% del corticosteroide (OR 4,19 IC 95% 1.58-11.12), seguido de Dupilumab 2,74 IC 95% 1,47-5.10). Mepolizumab no alcanzó este desenlace de forma

estadísticamente significativa. Acorde a estadístico Q ($p= 0.513$), se trata de estudios homogéneos con ausencia de heterogeneidad I Higgins (0%).

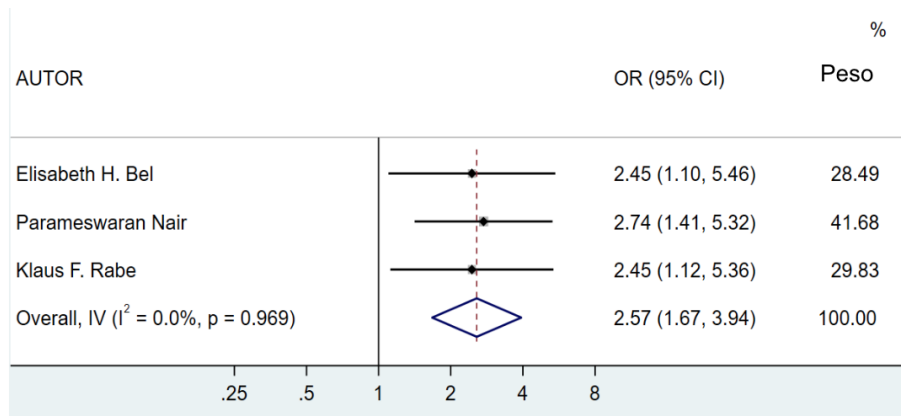
En cuanto al sesgo de publicación, el funnel plot no evidencia riesgo de sesgo de publicación para este desenlace. (Fig. 6)

Fig. 7 Funnel plot desenlace: Reducción del 100% de esteroide sistémico



El segundo desenlace evaluado en reducción de corticosteroides sistémicos fue lograr una dosis de 5 mg o menos de corticosteroide en el cual también se incluyeron 3 estudios que evaluaron este desenlace (Fig. 7)

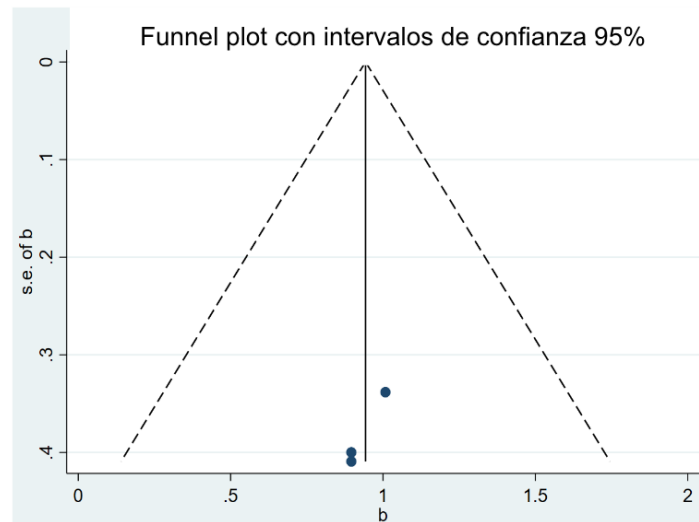
Fig. 8 Forest plot desenlace: Lograr una dosis de 5 mg o menos de corticosteroide



En este desenlace todas las moléculas son efectivas en lograr una dosis de 5 mg o menos de corticosteroide. Acorde a estadístico Q ($p= 0.387$) se trata de estudios homogéneos con ausencia de heterogeneidad I Higgins (0%).

En cuanto al sesgo de publicación, el funnel plot muestra que se podría presentar un sesgo de publicación porque los tamaños de muestra de este desenlace son pequeños, o porque no hay suficientes artículos publicados que analicen este desenlace, o no se publican aquellos que reportan desenlaces desfavorables (Fig 7).

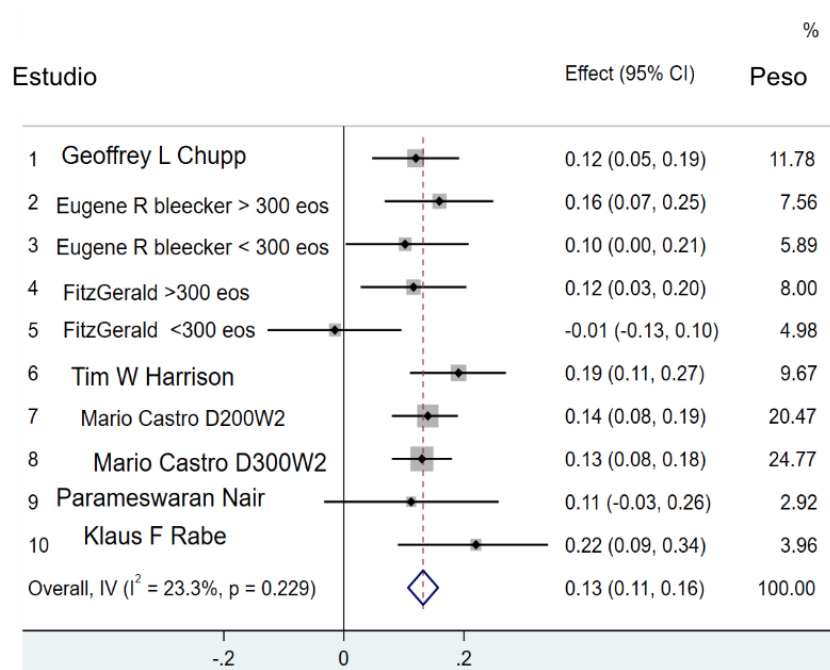
Fig. 9 Funnel plot desenlace: Lograr una dosis de 5 mg o menos de corticosteroide



7.4.3 Desenlace función pulmonar

Para el desenlace de mejoría en función pulmonar, se tomaron los estudios que reportaron este desenlace medido con FEV1 pre broncodilatador, en total 7 de los 11 estudios. El desenlace se evaluó con la diferencia de medias por mínimos cuadrados frente a placebo. Se transformaron las variables a litros para que fueran comparables. Se presentan los resultados de forma estratificada en menor o mayor de 300 eosinófilos para Benralizumab y con las dosis de 200 y 300 mg cada 15 días para Dupilumab. En el estudio de Klaus F Rabe la dosis corresponde a 300 mg cada 15 días de Dupilumab, pues el desenlace principal de estudio corresponde a reducción de corticosteroides sistémicos y esta es la dosis que tiene indicación con aprobación INVIMA, para este estudio, el cambio en la función pulmonar fue un desenlace secundario.

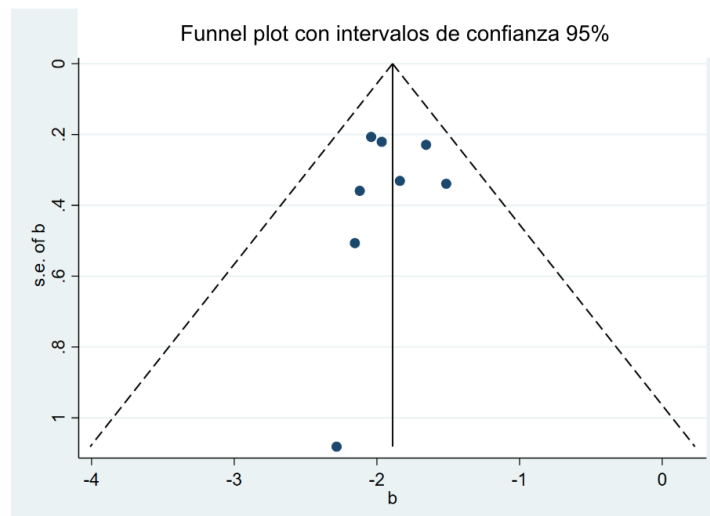
Fig. 10 Forest plot desenlace: Cambio en Función pulmonar



En este desenlace se observa un efecto en general de todas las moléculas sobre la mejoría en el FEV1 pre broncodilatador excepto en los estudios de Benralizumab de FitzGerald con menos de 300 eosinófilos y el de Paraenswaran Nair que no reportó datos de manera estratificada. Los efectos más significativos en cambio del FEV1 pre broncodilatador corresponden a Dupilumab (Klaus F Rabe) con una diferencia de medias de 0,22 L IC 95% 0,09-0,34. Acorde a estadístico Q ($p=0.229$) se trata de estudios homogéneos con baja heterogeneidad I Higgins (23,3%)

Se presenta el funnel plot correspondiente, teniendo en cuenta que se presenta un equilibrio en el desenlace buscado, hay mayor cantidad de estudios que presentan un desenlace favorecedor. Por lo cual, no se considera que curse con sesgo de publicación (Fig 9).

Fig 11. Funnel plot desenlace: Cambio en Función pulmonar



7.5 Síntesis de resultados Metaanálisis en red

Los artículos seleccionados para el modelo se escogieron para dar respuesta a la pregunta de investigación (PIO) planteada y siguiendo los principios de transitividad, similitud y consistencia. Acorde a esto se tomaron 9 artículos, y se construyeron los esquemas de la siguiente manera para realizar las comparaciones directas e indirectas:

M1: Mepolizumab con estudios que exploraron dosis de 100 mg sc mensual.

B1: Benralizumab esquema de aplicación cada 8 semanas con resultado estratificado > 300 eosinófilos.

B2: Benralizumab esquema de aplicación cada 8 semanas con resultado estratificado < 300 eosinófilos.

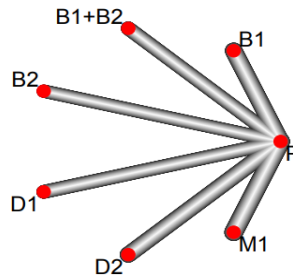
B1 +B2: Benralizumab esquema de aplicación cada 8 semanas sin estratificación de resultado

D1: Dupilumab esquema de 200 mg cada 15 días

D2: Dupilumab esquema de 300 mg cada 15 días.

La Fig. 10 muestra la evidencia gráfica de las comparaciones directas del metaanálisis en red. Se obtuvo una red simple, en dos dimensiones, en la cual cada nodo representa una de las moléculas de interés, y cada una de esta se encuentra comparada contra placebo, no se encontraron subredes.

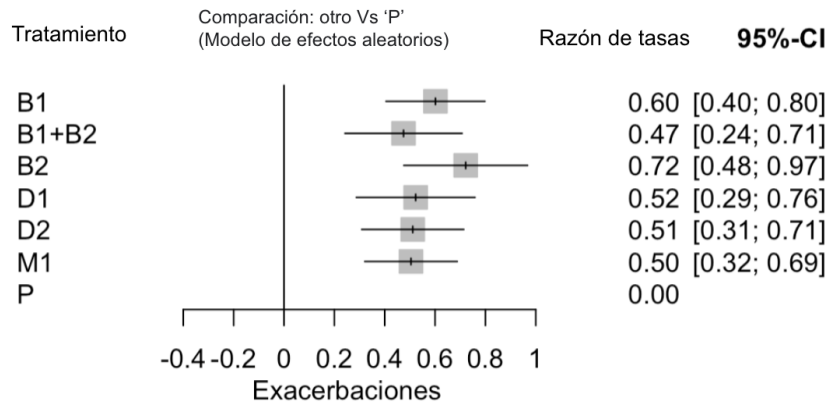
Fig 12. Geometría de la Red



7.5.1 Comparaciones directas del metaanálisis en red.

En cuanto a las comparaciones directas del metaanálisis en red, para el desenlace disminución de exacerbaciones clínicamente significativas, todos los esquemas explorados en comparación directa contra el placebo fueron efectivos en lograr una reducción de las exacerbaciones. No hay diferencias estadísticamente significativas entre ellos ya que ninguno de los esquemas se acerca al cero y todos presentan intervalos de confianza en un rango similar Fig 11.

Fig. 13 Comparaciones directas del metaanálisis en red. Reducción de exacerbaciones clínicamente significativas.



7.5.2 Comparaciones indirectas del metaanálisis en red.

La Fig 12. representa las comparaciones indirectas que se generaron en el modelo, dado que hay comparaciones contra la misma molécula. Se extraen en la tabla los resultados de las comparaciones indirectas de interés.

Fig. 14 Forest Plot de comparaciones indirectas.

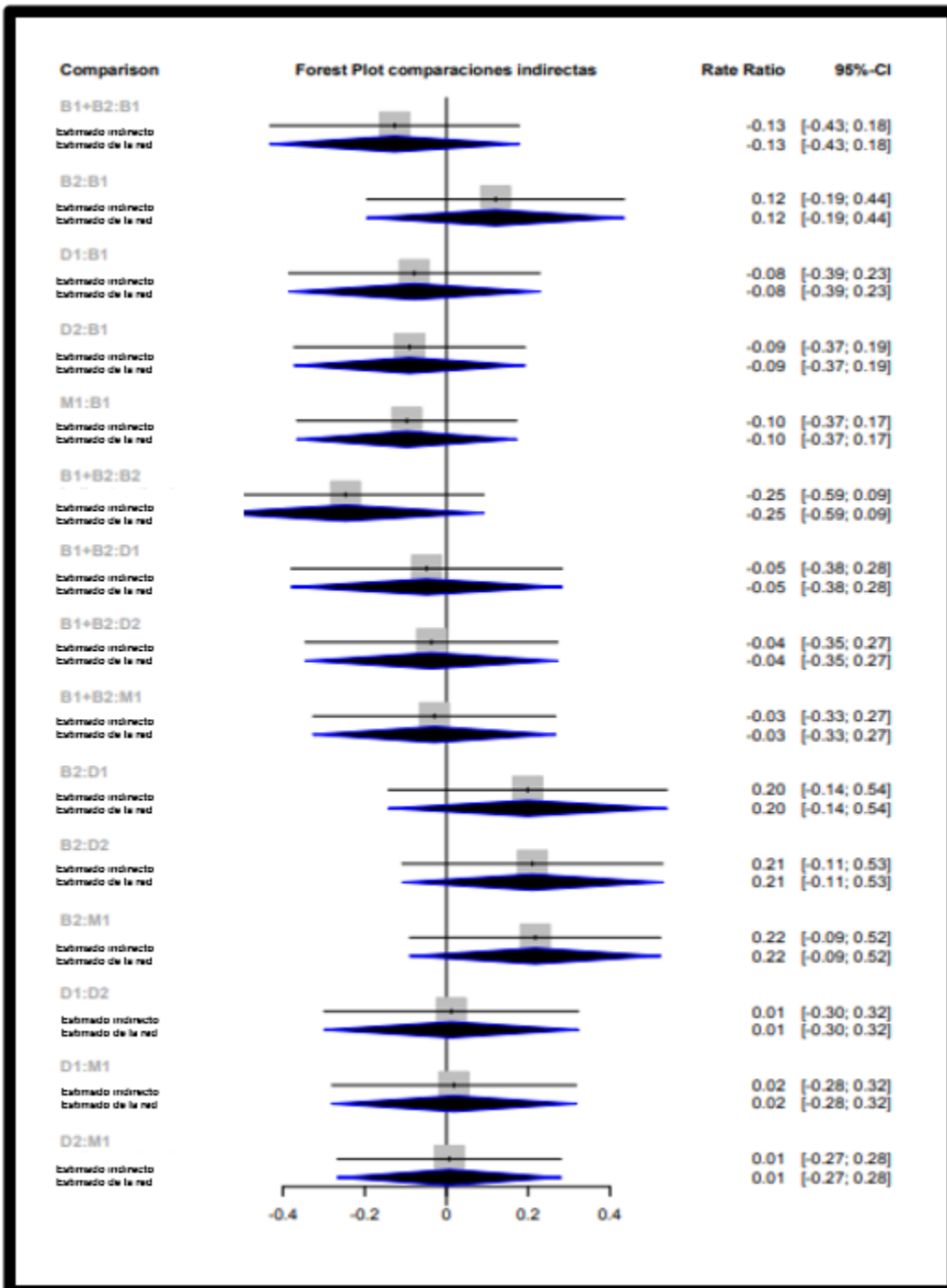


Tabla 3. Resumen de comparaciones indirectas de interés del metaanálisis en red.

Esquema de comparación	ESTIMACIÓN DE LA RED (RR / IC 95%)
D1: B1	-0,08 (-0.19;0.23)
D2: B1	-0,09 (-0.37;0.17)
M1: B1	-0.10 (-0.37;0,19)
B1+ B2: D1	-0.05 (-0.38;0.28)
B1+ B2: D2	-0.04 (-0.35;0.27)
B1+ B2: M1	-0.03 (-0.33;0.27)
B2:D1	0,20 (-0,14;0.54)
B2:D2	0.21 (-0,11;0.53)
B2:M1	0.22 (-0.09;0.52)
D1: M1	0.02 (-0.28;0.32)
D2: M1	0,01 (-0.27;0.28)

La tabla 3 resume las comparaciones indirectas de interés del modelo, evidenciando que no hay superioridad de una molécula sobre la otra en el análisis indirecto del desenlace de reducción de exacerbaciones clínicamente significativas.

Tabla 4. Comparación de los efectos directos e indirectos

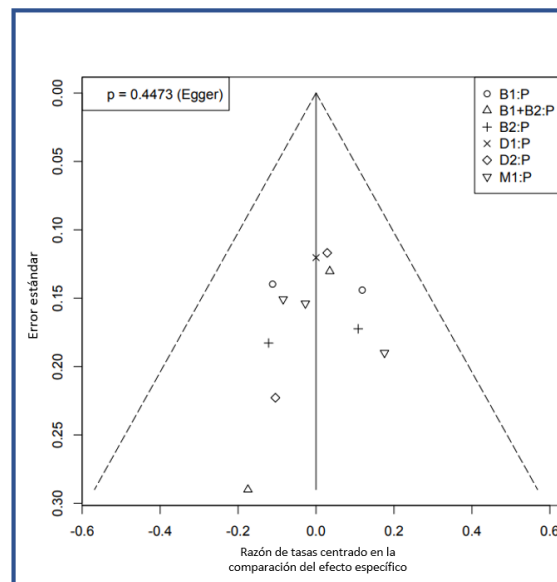
Comparación	k	prop	nma	Directa	Indirecta
M1:P	3	1.00	0,5		
B1+B2:P	2	1.00	0,47		
B2:P	2	1.00	0,72	0,72	
D2:P	2	1.00	0,51	0,51	
D1: P	1	1.00	0,52	0,52	

Comparación	k	prop	nma	Directa	Indirecta
B1+B2: B1	0	0	-0,13		-0,13
B2:B1	0	0	0,12		0,12
D1:B1	0	0	-0,08		-0,08
D2:B1	0	0	-0,09		-0,09
M1:B1	0	0	-0,1		-0,1
B1+B2:D1	0	0	-0,05		-0,05
B1+B2:D2	0	0	-0,04		-0,04
B1+B2:M1	0	0	-0,03		-0,03
B2:D1	0	0	0,2		0,2
B2:D2	0	0	0,21		0,21
B2:M1	0	0	0,22		0,22

La tabla 4 resume los estimados de las comparaciones directas e indirectas para verificar la consistencia del metaanálisis. K = número de estudios que dan evidencia directa, *prop* = proporción de evidencia directa, *nma* el estimado del efecto del tratamiento en el metaanálisis en red, directa = efecto estimado del tratamiento de la evidencia directa, indirecta = efecto estimado del tratamiento de la evidencia indirecta. En conclusión no se evidencia inconsistencia en el análisis.

El funnel plot no demostró evidencia estadística de asimetría, acorde a las correlaciones de Egger.

Fig 15. Funnel plot de artículos incluidos en el metanálisis en red.



8. DISCUSIÓN

En la actualidad las terapias biológicas han generado una oportunidad para considerar la remisión de la enfermedad como una meta en el tratamiento. Incluso ya se cuenta con un consenso publicado que define este concepto. La remisión clínica se define como 12 o más meses con: Primero, la ausencia de síntomas significativos evaluado por un instrumento validado, segundo la optimización o estabilización de la función pulmonar, tercero, el acuerdo entre el médico y el paciente de alcanzar la remisión y cuarto no usar de corticoides sistémicos. La remisión completa es la suma de la remisión clínica más la resolución objetiva de la inflamación relacionada con asma y si es apropiado la negativización de la hiperrespuesta bronquial (55). Esta propuesta puede ser el paso para diseñar un nuevo objetivo en la forma cómo se evalúan cada una de las terapias biológicas.

En cuanto a los desenlaces escogidos para el presente metaanálisis se tomaron las exacerbaciones, la reducción de esteroides y la mejora en la función pulmonar por estar de alguna manera incluidos en este nuevo concepto de remisión de la enfermedad. El desenlace de control de la enfermedad no fue tomado en cuenta debido a la forma tan heterogénea como se evalúa en los estudios disponibles.

Todas las moléculas evaluadas son eficaces en disminuir las exacerbaciones clínicamente significativas, cabe destacar que en nuestro análisis estadístico Benralizumab demostró un mejor desempeño en el estudio que no estratificó los resultados de acuerdo a eosinofilia periférica, sin embargo, en el modelo de comparaciones directas e indirectas no se documentó una diferencia estadísticamente significativa ni contra placebo ni contra otras moléculas.

Benralizumab demostró una mayor probabilidad de disminuir los corticosteroides sistémicos, tanto en lograr un potencial retiro del 100% del corticosteroide, como llegar a una dosis de 5 mg o menos. Dupilumab también mostró efectividad, a diferencia de Mepolizumab, que no demostró un impacto estadísticamente significativo en este desenlace.

En el desenlace de función pulmonar medida por los cambios en el FEV 1 pre broncodilatador, el Dupilumab demostró tener el efecto más significativo logrando mejoras en el FEV1 pre broncodilatador desde 130 hasta 220 ml.

Respecto a la comparaciones de eficacia en reducir las exacerbaciones clínicamente significativas, este metaanálisis en red no demuestra una diferencia estadísticamente significativa tanto en las comparaciones directas como indirectas entre las moléculas analizadas Benralizumab, Mepolizumab y Dupilumab. A pesar de los resultados de la red, el metanálisis demuestra que Benralizumab podría tener un mayor impacto en la reducción de las exacerbaciones. Los resultados inconsistentes al estratificar por conteo de eosinófilos en este estudio probablemente obedecen a la reducción en la población producto de la estratificación.

Este metaanálisis en red, se diferencia de los previamente publicados en que selecciona las moléculas y esquemas de tratamiento aprobados por el INVIMA en el territorio colombiano y busca evaluar de forma directa e indirecta el beneficio en los desenlaces escogidos, generando resultados para una futura evaluación económica.

Como limitaciones importantes, la población incluida puede ser heterogénea pues al momento de la realización de la mayoría de los estudios la definición de asma severa no era tan clara como en la actualidad, sin embargo, una gran proporción de los estudios incluyeron formas de asegurarse que la población correspondiera a pacientes con asma eosinofílica, además de definir con claridad el concepto de exacerbación clínicamente significativa. Los futuros ensayos clínicos aleatorizados necesitarán usar una definición más estricta de asma severa. Este metaanálisis fue limitado únicamente para las moléculas aprobadas por el INVIMA en Colombia, excluyendo otras moléculas para el tratamiento del asma severa como el Omalizumab y Reslizumab y medicamentos que próximamente llegarán a nuestro país como Tezepelumab. Otra limitación es que sólo se consideraron las dosis y esquemas aprobados en Colombia por el INVIMA, lo cual llevó a realizar ajustes dentro de los análisis estadísticos y a reducir la población con intervención en el metaanálisis. Consideramos que la fuerza de los datos presentados, supera la exclusión de dichos estudios, pero al reconocer que el análisis no es completamente inclusivo, debe ser actualizado cuando más estudios sean publicados o cuando se dispongan de nuevas moléculas.

9. CONCLUSIONES

En conclusión este metaanálisis y posterior metaanálisis en red, confirma que los biológicos para asma eosinofílica severa aprobados en Colombia por el INVIMA, cuentan con evidencia estadísticamente significativa en la mejoría de desenlaces de impacto clínico en asma severa eosinofílica; sin embargo, lo hacen de una manera muy similar. Dada la ausencia de comparaciones cabeza a cabeza de estas moléculas se deberían realizar ensayos comparativos que resuelvan este vacío de conocimiento.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Chesney MA, Farmer P, Leandre F, Malow R. Adherence to long-term therapies:evidence for action. WHO Adherence to Long Term Therapies Project. II. Global Adherence Interdisciplinary Network. World Health Organization 2003
2. 2021 GINA Main Report [Internet]. Global Initiative for Asthma - GINA. [citado 20 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
3. Gil Torres, MD. PR. Epidemiología del asma en Colombia. Rev Colomb Neumol [Internet]. 20 de julio de 2015 [citado 20 de noviembre de 2021];27(3). Disponible en: <https://revistas.asoneumocito.org/index.php/rcneumologia/article/view/78>
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. febrero de 2014;43(2):343-73.
5. Hekking P-PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. J Allergy Clin Immunol. abril de 2015;135(4):896-902.
6. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille M-H, Gozalo L, Desai U, Robitaille M-N, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. J Allergy Clin Immunol. diciembre de 2015;136(6):1488-95.
7. Sadatsafavi M, Lynd L, Marra C, Carleton B, Tan WC, Sullivan S, et al. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. Can Respir J J Can Thorac Soc. 2010;17(2):74-80.
8. Carr TF, Zeki AA, Kraft M. Eosinophilic and Non eosinophilic Asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1 de enero de 2018;197(1):22-37.
9. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. J Allergy Clin Immunol. febrero de 2011;127(2):355-60.
10. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. J Allergy Clin Immunol. enero de 2004;113(1):101-8.
11. Iftikhar IH, Schimmel M, Bender W, Swenson C, Amrol D. Comparative Efficacy of Anti IL-4, IL-5 and IL-13 Drugs for Treatment of Eosinophilic Asthma: A Network Meta-analysis. Lung. octubre de 2018;196(5):517-30.

12. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 28 de junio de 2018;378(26):2475-85.
13. Busse W, Chupp G, Nagase H, Albers FC, Doyle S, Shen Q, et al. Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. *J Allergy Clin Immunol*. enero de 2019;143(1):190-200.e20.
14. Ramonell RP, Iftikhar IH. Effect of Anti-IL5, Anti-IL5R, Anti-IL13 Therapy on Asthma Exacerbations: A Network Meta-analysis. *Lung*. febrero de 2020;198(1):95-103.
15. Thomson CC, Welsh CH, Carno MA, Wenzel SE, Chung F, Brozek JL, et al. Severe asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(6):993.
16. Rabe KF, Adachi M, Lai CKW, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*. julio de 2004;114(1):40-7.
17. Peters SP, Jones CA, Haselkorn T, Mink DR, Valacer DJ, Weiss ST. Real-world Evaluation of Asthma Control and Treatment (REACT): findings from a national Web-based survey. *J Allergy Clin Immunol*. junio de 2007;119(6):1454-61.
18. Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Gibson A-M, Vidmar S, et al. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. *J Allergy Clin Immunol*. junio de 2014;133(6):1572-1578.e3.
19. Guilbert TW, Bacharier LB, Fitzpatrick AM. Severe asthma in children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. octubre de 2014;2(5):489-500.
20. Szeffler SJ, Gergen PJ, Mitchell H, Morgan W. Achieving asthma control in the inner city: do the National Institutes of Health Asthma Guidelines really work? *J Allergy Clin Immunol*. marzo de 2010;125(3):521-6; quiz 527-8.
21. Ponte EV, Franco R, Nascimento HF, Souza-Machado A, Cunha S, Barreto ML, et al. Lack of control of severe asthma is associated with co-existence of moderate-to-severe rhinitis. *Allergy*. Mayo de 2008;63(5):564-9.
22. Forno E, Acosta-Pérez E, Brehm JM, Han Y-Y, Alvarez M, Colón-Semidey A, et al. Obesity and adiposity indicators, asthma, and atopy in Puerto Rican children. *J Allergy Clin Immunol*. mayo de 2014;133(5):1308-14, 1314.e1-5.
23. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J*. noviembre de 2015;46(5):1308-21.
24. Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven RM, Mansur AH, Bucknall C, et al. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy:

Cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax*. marzo de 2016;71(4):339-46.

25. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73.

26. Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, Perpiñá Tordera M, Picado Vallés C, Martínez Moragón E, et al. Normativa sobre asma grave no controlada. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(5):235-46.

27. Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax*. octubre de 2011;66(10):910-7.

28. Heaney LG, Conway E, Kelly C, Johnston BT, English C, Stevenson M, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax*. julio de 2003;58(7):561-6.

29. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, Pfeffer J, Barnes PJ, Chung KF, et al. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. septiembre de 2003;22(3):478-83.

30. Tay TR, Lee J, Radhakrishna N, Hore-Lacy F, Stirling R, Hoy R, et al. A Structured Approach to Specialist-referred Difficult Asthma Patients Improves Control of Comorbidities and Enhances Asthma Outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. julio de 2017;5(4):956-964.e3.

31. von Bülow A, Backer V, Bodtger U, Søes-Petersen NU, Vest S, Steffensen I, et al. Differentiation of adult severe asthma from difficult-to-treat asthma – Outcomes of a systematic assessment protocol. *Respir Med*. diciembre de 2018;145:41-7.

32. FICHA TECNICA NUCALA 100 MG POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE [Internet]. [citado 23 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151043001/FT_1151043001.html

33. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, et al. A study to evaluate safety and efficacy of Mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de diciembre de 2007;176(11):1062-71.

34. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 18 de agosto de 2012;380(9842):651-9.

35. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 25 de septiembre de 2014;371(13):1198-207.
36. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al. 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. *Lancet Respir Med.* mayo de 2017;5(5):390-400.
37. Bel, E. H., Wenzel, S. E., Thompson, P. J., Prazma, C. M., Keene, O. N., Yancey, S. W., Ortega, H. G., & Pavord, I. D. (2014). Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *New England Journal of Medicine*, 371(13), 1189–1197.
38. Khatri, S., Moore, W., Gibson, P. G., Leigh, R., Bourdin, A., Maspero, J., Barros, M., Buhl, R., Howarth, P., Albers, F. C., Bradford, E. S., Gilson, M., Price, R. G., Yancey, S. W., & Ortega, H. (2019). Assessment of the long-term safety of Mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 143(5), 1742–1751.e7.
39. Lugogo, N., Domingo, C., Chanez, P., Leigh, R., Gilson, M. J., Price, R. G., Yancey, S. W., & Ortega, H. G. (2016). Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. *Clinical Therapeutics*, 38(9), 2058–2070.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.07.010>
40. FICHA TECNICA FASENRA 30 MG SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA [Internet]. [citado 22 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171252001/FT_1171252001.html
41. Benralizumab for asthma. [citado 23 de noviembre de 2021]; Disponible en: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/Benralizumab-for-asthma>
42. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of Benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomized, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 29 de octubre de 2016;388(10056):2115-27.
43. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet.* 29 de octubre de 2016;388(10056):2128-41.

44. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 22 de junio de 2017;376(25):2448-58.
45. Bourdin A, Shaw D, Menzies-Gow A, FitzGerald JM, Bleecker ER, Busse WW, et al. Two-year integrated steroid-sparing analysis and safety of Benralizumab for severe asthma. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. abril de 2021;58(4):514-22.
46. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, et al. Long-term safety and efficacy of Benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med*. enero de 2019;7(1):46-59.
47. Korn S, Bourdin A, Chupp G, Cosio BG, Arbetter D, Shah M, et al. Integrated Safety and Efficacy Among Patients Receiving Benralizumab for Up to 5 Years. *J Allergy Clin Immunol Pract*. septiembre de 2021;S2213219821009685.
48. Menzies-Gow A, Corren J, Bel EH, Maspero J, Heaney LG, Gurnell M, et al. Corticosteroid tapering with Benralizumab treatment for eosinophilic asthma: PONENTE Trial. *ERJ Open Res*. julio de 2019;5(3):00009-2019.
49. Del Rosso JQ. MONOCLONAL ANTIBODY THERAPIES for Atopic Dermatitis: Where Are We Now in the Spectrum of Disease Management? *J Clin Aesthetic Dermatol*. febrero de 2019;12(2):39-41.
50. FICHA TÉCNICA DUPIXENT 300 MG SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA [Internet]. [citado 20 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT_1171229006.html#5-propiedades-farmacologicas
51. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(1):5-14.
52. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486-96.
53. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-85.
54. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, Pavord ID, Tohda Y, Langton D, et al. Late Breaking Abstract - Dupilumab long-term safety and efficacy in patients with asthma: LIBERTY ASTHMA TRAVERSE. *Eur Respir J*. 7 de septiembre de 2020;56(suppl 64):4613.

55. Menzies- Gow A, Bafadhel M, Busse W, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol* Marzo 2020; (26)145:757

11. ANEXOS

Anexo 1.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda realizada en PubMed.

Asma eosinofílica grave + dupilumab + ensayo clínico
Asthma"[Mesh] OR "Asthma/classification"[Mesh] OR "Glucocorticoids"[Mesh] ("dupilumab" [Supplementary Concept] OR "Receptors, Interleukin-4/antagonists and inhibitors"[Mesh]) 1 AND 2 Limit Clinical Trial
Asma eosinofílica grave + benralizumab + ensayo clínico
("Asthma"[Mesh] OR "Asthma/classification"[Mesh] OR "Glucocorticoids"[Mesh]) ("benralizumab" [Supplementary Concept] OR "IL5RA protein, human" [Supplementary Concept]) 1 AND 2 Limit to Clinical Trial
Asma eosinofílica grave + mepolizumab + ensayo clínico
("Asthma"[Mesh] OR "Asthma/classification"[Mesh] OR "Glucocorticoids"[Mesh]) ("mepolizumab" [Supplementary Concept]) OR "Interleukin-5/antagonists and inhibitors"[Mesh]) 1 AND 2 Limit to Clinical Trial

Tabla 2. Estrategia de búsqueda realizada en Scopus.

Asma eosinofílica grave + dupilumab + ensayo clínico
((asthma) AND (asthma/classification) OR (glucocorticoids) (dupilumab) (receptors, AND interleukin-4/antagonists AND inhibitors)) 1 AND 2 AND 3
Asma eosinofílica grave + benralizumab + ensayo clínico
(asthma) (asthma AND classification) (glucocorticoids) (benralizumab)) 1 AND 2 AND 3 AND 4
Asma eosinofílica grave + mepolizumab + ensayo clínico
((asthma) (asthma AND classification) (glucocorticoids) (mepolizumab)) 1 AND 2 AND 3 AND 4

Tabla 3. Estrategia de búsqueda realizada en Ovid.

Asma eosinofílica grave + dupilumab
Asthma AND Glucocorticoids AND Dupilumab
Asma eosinofílica grave + benralizumab
Asthma AND Glucocorticoids AND Benralizumab
Asma eosinofílica grave + mepolizumab
Asthma AND Glucocorticoids AND Mepolizumab