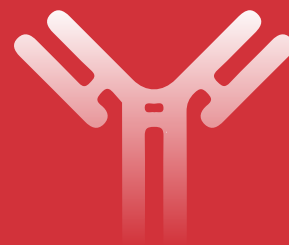


Mepolizumab for the treatment of severe eosinophilic asthma

Mepolizumab para el tratamiento de asma grave eosinofílica



Armando Partida-Gaytán,¹ Luis Torre-Bouscoulet,² Marco Polo Macías,³ Alejandro Raimondi,⁴ Emilio Pizzichini⁵

¹Fundación Mexicana para Niñas y Niños con Inmunodeficiencias Primarias A. C., Ciudad de México, México

²Instituto de Desarrollo e Innovación en Fisiología Respiratoria, Ciudad de México, México

³GlaxoSmithKline, Ciudad de México, México

⁴GlaxoSmithKline, Buenos Aires, Argentina

⁵Universidad Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil

ORCID

Armando Partida-Gaytán, 0000-0002-5337-0502; Luis Torre-Bouscoulet, 0000-0003-2183-7662;

Marco Polo Macías, 0000-0002-5337-0502; Alejandro Raimondi, 0000-0003-2384-5543;

Emilio Pizzichini, 0000-0001-7046-9996

Correspondencia: Armando Partida-Gaytán. dr.partida.g@gmail.com

Recibido: 2020-07-08

Aceptado: 2020-10-18

DOI: 10.29262/ram.v67i7.780

Este artículo debe citarse como: Partida-Gaytán A, Torre-Bouscoulet L, Macías MP, Raimondi A, Pizzichini E.

Rev Alerg Mex. 2020;67 Supl 3:s83-s101.

Abstract

Severe asthma is a heterogeneous and complex disease that affects approximately 5% of patients with asthma and is associated with a significant burden of symptoms, frequent severe exacerbations, and negative impacts on functionality and quality of life. Different innovation strategies have updated the therapeutic options available for these patients, but monoclonal antibodies represent the alternative with the greatest clinical relevance. It is important that the asthma specialist is kept up-to-date to correctly identify those patients who may benefit from treatment with these medications. This article provides an up-to-date and practical review focused on mepolizumab, a humanized anti-IL-5 monoclonal



antibody approved as an add-on treatment in patients with severe eosinophilic asthma. In this document, a synthesis of the evidence of efficacy, safety and effectiveness of mepolizumab has been made with the aim of providing a consultation and decision support tool for the specialist who evaluates, diagnoses and treats patients with severe asthma. In controlled conditions of clinical trials and in real-life studies, mepolizumab has been documented to consistently and significantly reduce asthma exacerbations, improve disease control, and patients' quality of life; likewise, it decreases the dose or makes possible the withdrawal of systemic corticosteroids.

Key words: Severe asthma; Monoclonal antibody; Mepolizumab; Biological agent.

Resumen

El asma grave es una enfermedad heterogénea y compleja que afecta aproximadamente al 5 % de los pacientes con asma y se asocia a una importante carga de síntomas, exacerbaciones graves frecuentes e impactos negativos en la funcionalidad y calidad de vida. Diferentes estrategias de innovación han actualizado las opciones terapéuticas disponibles para estos pacientes, pero los anticuerpos monoclonales representan la alternativa con mayor relevancia clínica. Es importante que el especialista en asma se mantenga actualizado para identificar correctamente a los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento con estos medicamentos. Este artículo ofrece una revisión actualizada y práctica enfocada en mepolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IL-5 aprobado como tratamiento complementario en pacientes con asma grave eosinofílica. En este documento se ha realizado una síntesis de las evidencias de eficacia, seguridad y efectividad de mepolizumab con el objetivo de proveer una herramienta de consulta y apoyo en la toma de decisiones para el especialista que evalúa, diagnostica y trata pacientes con asma grave. En condiciones controladas de ensayos clínicos y en estudios de vida real se ha documentado que mepolizumab reduce consistente y significativamente las exacerbaciones del asma, mejora el control de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes; de igual forma, disminuye la dosis o hace posible el retiro de corticosteroides sistémicos.

Palabras clave: Asma grave; Anticuerpo monoclonal; Mepolizumab; Agente biológico.

Abreviaturas y siglas

CEI, corticosteroide inhalado

CEOS, corticosteroide oral sistémico

IL, interleucina

LABA, broncodilatador de acción prolongada

Introducción

El asma grave es una enfermedad heterogénea y compleja que siempre representa un reto clínico para el especialista que atiende a estos pacientes. El tratamiento del asma grave se ha visto significativamente modificado en los últimos años. Los anticuerpos monoclonales que inhiben vías específicas de señalización involucradas en la fisiopatología del asma han demostrado su utilidad alrededor del mundo en el tratamiento de miles de individuos con asma grave. Los especialistas en asma saben que los pacientes con la forma grave de la enfermedad constituyen una minoría en el universo de pacientes con asma; sin embargo, reconocen que son ellos quienes tienen la mayor carga sintomática, la mayor limitación en funcionalidad, el peor impacto en calidad de vida y el mayor riesgo de exacerbaciones graves e, incluso, de mortalidad. El especialistas en asma requiere

mantenerse actualizado para identificar correctamente a los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento con anticuerpos monoclonales. Este artículo ofrece una revisión actualizada y práctica, enfocada en mepolizumab, en la que los autores realizan una síntesis de las evidencias de eficacia y seguridad de los ensayos clínicos pivote; así como las observaciones a largo plazo de estudios de extensión y de vida real con el objetivo de proveer una herramienta de consulta y apoyo en la toma de decisiones para el especialista que evalúa, diagnostica y trata pacientes con asma grave.

Definición y prevalencia de asma grave

En la literatura y en la práctica clínica rutinaria, el término asma grave ha sido utilizado como sinónimo de asma difícil de tratar, asma de difícil control, asma grave, asma severa, asma refractaria, asma corticorresistente, asma corticodependiente, asma grave persistente, etcétera; lo que ha resultado en heterogeneidad y falta de claridad cuando el clínico quiere referirse a sus pacientes o busca evidencia clínica aplicable a ellos. La colaboración de múltiples expertos de la Sociedad Respiratoria Europea y de la Sociedad Americana de Tórax resultó en una clasificación de asma grave que cumple con suficiencia los estándares de investigación, así como los de la práctica clínica. Esta clasificación ha permitido homogeneizar un concepto operacional del paciente con asma grave, lo que favorece la claridad en la información que se genera.¹

El paciente con asma grave se define como aquel que requiere tratamiento con altas dosis de corticosteroide inhalado ($\text{CEI} \geq 1000 \mu\text{g}$ de propionato de fluticasona o el equivalente de otros CEI²), asociado a un segundo controlador (por ejemplo, broncodilatador de acción prolongada [LABA], antileucotrienos o teofilina), con o sin corticosteroide oral sistémico (CEOS) continuo para lograr el control clínico del asma; o en quien, a pesar de este tratamiento, no se logra el control. La falta de control se define como cualquiera de las siguientes condiciones:

- Presencia de dos o más exacerbaciones que requieren tratamiento con ciclos cortos de CEOS (tres o más días)
- Presencia de una o más exacerbaciones que requieren hospitalización, ingreso a terapia intensiva o ventilación mecánica.
- Persistencia de síntomas (identificables con cualquiera de los instrumentos validados disponibles: Asthma Control Test, Asthma Control Questionnaire, National Asthma Education and Prevention Program, Global Initiative for Asthma).
- Persistencia de un volumen espiratorio forzado en el primer segundo $< 80 \%$ del esperado.
- Deterioro clínico al disminuir 25 % o menos la dosis de CEI o CEOS.

Para el paciente, el asma grave implica persistir con síntomas, requerir más medicamentos, tener exacerbaciones frecuentes con impacto negativo en la funcionalidad y calidad de vida, así como estar expuesto a efectos adversos por el uso prolongado de medicamentos en altas dosis.³ Para los sistemas de salud, el asma grave representa $> 50 \%$ de los gastos erogados por dicho diagnóstico, principalmente relacionado con costos directos por exacerbaciones, visitas a urgencias y hospitalizaciones.^{4,5}

En México se ha considerado una prevalencia de asma de 8 a 12 % en escolares y adolescentes y de 5 a 7 % en adultos.^{6,7,8} Estas cifras permiten calcular que entre 6 y 14 millones de mexicanos requieren atención por el diagnóstico de asma.⁹ En términos generales se estima que entre 5 y 10 % de los pacientes con asma padece el espectro grave de la enfermedad; sin embargo, la gravedad en la mayoría (de 50 a 75 % de los casos) suele ex-

plicarse por la falta de adherencia al tratamiento, mala técnica en el uso de los dispositivos de inhalación, falta de control ambiental o la combinación de estos factores.^{1,10} Aproximadamente entre 3.7 y 5 % de los pacientes con asma tienen asma grave a pesar de buena adherencia al tratamiento y adecuada técnica en el uso de dispositivos de inhalación.¹¹ Estas cifras han sido obtenidas de estudios con bases poblacionales y muestreos probabilísticos, lo que permite estimar, con razonable respaldo, que entre 300 000 y 700 000 mexicanos padecen asma grave que requiere evaluación y tratamiento especializado.^{6,7,8,9,11}

Opciones terapéuticas en pacientes con asma grave

Existen varios documentos identificados como guías de tratamiento que han recolectado, discutido y presentado las opciones terapéuticas de los pacientes con asma grave (por ejemplo, Global Initiative for Asthma, British Guideline on the Management of Asthma, Guía Española del Manejo del Asma, National Asthma Education and Prevention Program, Guía Mexicana del Asma, entre otras).^{12,13,14,15,16} Las intervenciones farmacológicas en los pacientes con asma grave incluyen un tratamiento estándar basado en CEI a dosis altas junto con uno o más de otros medicamentos de control, tales como LABA, antileucotrienos, teofilina, antimuscarínicos, macrólidos e, incluso, CEOS de mantenimiento.^{12,13,14,15,16}

El creciente entendimiento de las vías de señalización entre el epitelio respiratorio bronquial y el sistema inmune involucradas en la fisiopatología del asma, junto con los avances biotecnológicos de la medicina moderna, han impulsado significativamente diversas opciones terapéuticas en asma grave. En las últimas dos décadas se han desarrollado diferentes medicamentos biotecnológicos, entre ellos los anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos monoclonales representan opciones terapéuticas agregadas al tratamiento estándar, que han demostrado ser eficaces y seguras para el tratamiento de miles de pacientes con asma grave en todo el mundo.¹⁷

Qué es mepolizumab y su mecanismo de acción

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une con alta afinidad y especificidad a la interleucina (IL) 5. Las características moleculares de mepolizumab se muestran en la figura 1.

IL-5 es la citocina más importante para la regulación de los eosinófilos en sangre periférica y a nivel tisular. La señalización de IL-5 mediante su receptor es responsable de la expansión celular, egreso desde la médula ósea hacia la sangre periférica, maduración, activación y supervivencia de los eosinófilos. Mepolizumab se une con alta afinidad y especificidad a IL-5, bloqueando su interacción con el receptor de esta interleucina, lo que inhibe su cascada de señalización.¹⁸ Aunque el mecanismo de acción de mepolizumab no ha sido completamente descrito, bloquear el efecto biológico de IL-5 resulta en disminución de la inflamación eosinofílica, como se puede apreciar en la figura 2.

Indicaciones aprobadas en México

Mepolizumab está aprobado en México como tratamiento complementario al tratamiento estándar en pacientes con asma grave eosinofílica a partir de los 12 años de edad.¹⁹ La información acumulada de las diferentes cohortes de pacientes con asma grave señala que hasta el 79 % de los pacientes con asma grave corresponden al fenotipo eosinofílico.^{20,21}

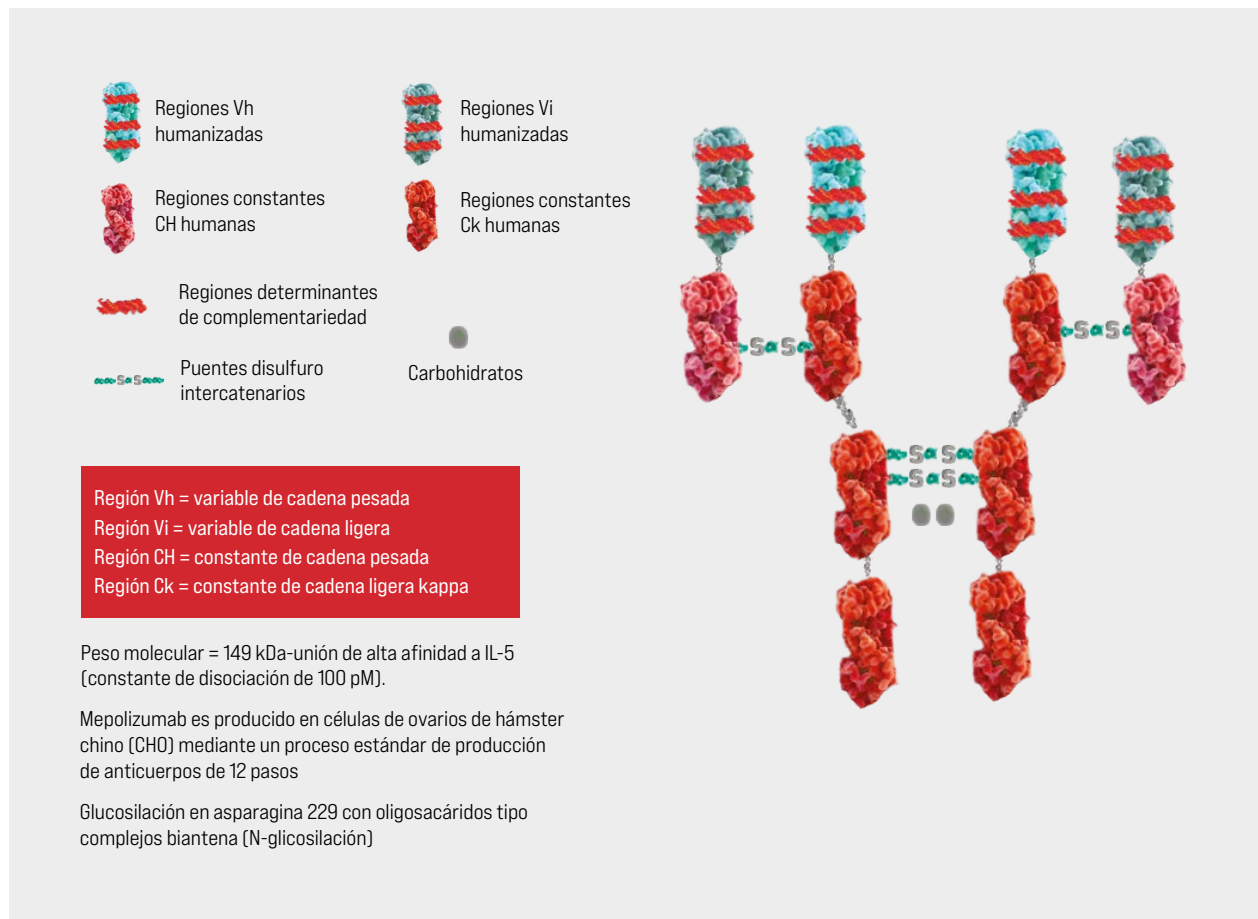


Figura 1. Características moleculares de mepolizumab. La imagen ilustra las principales características moleculares de mepolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-interleucina 5. European Medicines Agency. Assessment Report Nucala I International non-proprietary name: mepolizumab, 2015. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nucala-epar-public-assessment-report_en.pdf

Criterios de elegibilidad para tratamiento con mepolizumab

La identificación del perfil del paciente con asma grave en el que puede predecirse una respuesta clínica favorable al inhibir la vía de IL-5 con mepolizumab se basa en dos criterios:

- Paciente tratado con dosis altas de CEI más un segundo controlador (LABA, antileucotrieno, teofilina), con o sin CEOS continuo de mantenimiento, y que en los últimos 12 meses hubiera presentado dos o más exacerbaciones clínicamente significativas por las que hubiera requerido ciclo corto de esteroide, visita a urgencias u hospitalización.
- Identificación del biomarcador que predice una respuesta clínica significativa favorable: cuenta de eosinófilos en biometría hemática ≥ 150 células/ μL al momento de la evaluación del paciente o que en el historial de los últimos 12 meses registrara ≥ 300 células/ μL .

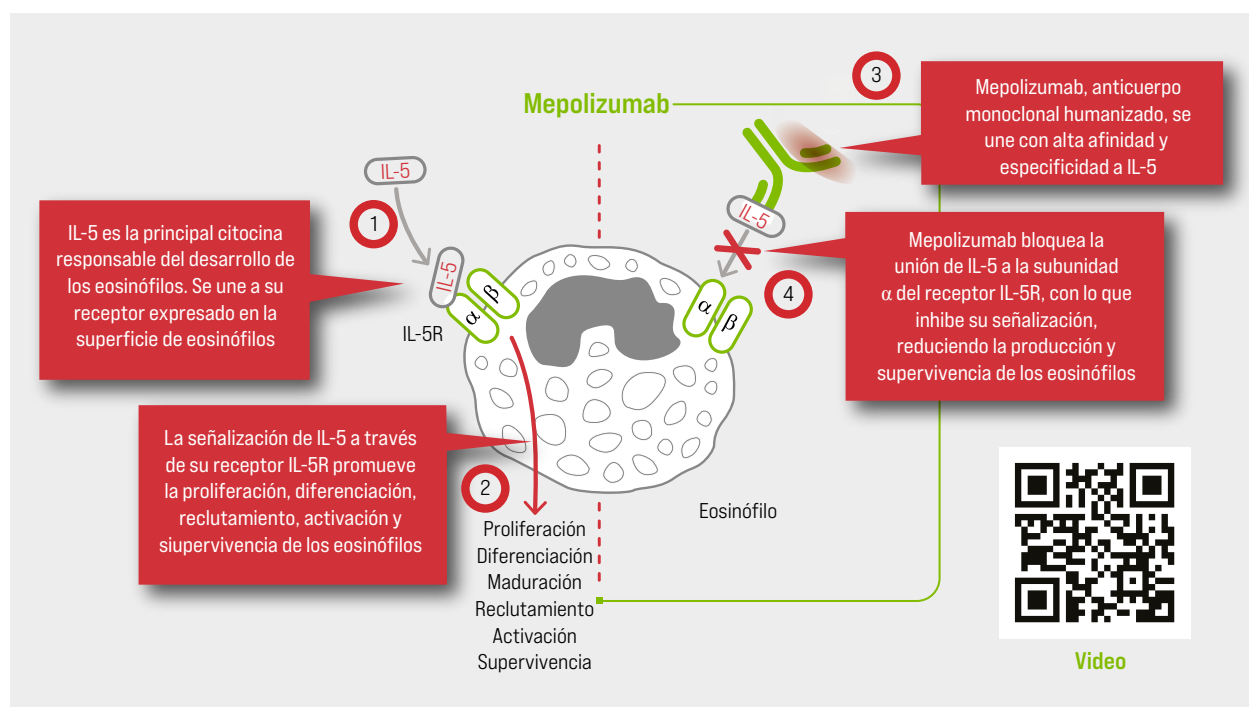


Figura 2. Mecanismo de acción de mepolizumab, anticuerpo monoclonal anti-interleucina 5 (IL-5). La imagen ilustra en los puntos 1 y 2 la señalización y el efecto biológico de IL-5 sobre los eosinófilos. Los puntos 3 y 4 muestran cómo mepolizumab inhibe el efecto biológico de IL-5 al unirse y bloquear su interacción con su receptor. Al escanear el código QR con su teléfono inteligente lo llevará a un video ilustrativo del mecanismo de acción de mepolizumab.

Eficacia clínica, tolerabilidad y seguridad

Las evidencias clínicas de eficacia y seguridad de mepolizumab han sido publicadas en cuatro estudios principales conocidos por sus pseudoacrónimos como DREAM, MENSA, SIRIUS y MUSCA.^{22,23,24,25} En estos estudios, mepolizumab agregado a tratamiento estándar demostró reducir de 50 a 69 % las exacerbaciones clínicamente significativas, disminuir aproximadamente en 50 % la dosis de CEOS en pacientes corticodependientes, mejorar significativamente la calidad de vida y el control del asma. Un resumen de las características más importantes de estos estudios y sus resultados se describen en el cuadro 1.

Publicaciones posteriores basadas en análisis *post hoc* de los ensayos clínicos han informado los siguientes hallazgos relevantes:

- A mayor número de eosinófilos en sangre periférica, mayor la reducción en las exacerbaciones²⁶ (figura 3).
- La eficacia de mepolizumab no se modifica si el paciente tiene asma eosinofílica alérgica o asma eosinofílica no alérgica²⁷ (figura 4).

Tres estudios clínicos de extensión, conocidos como COLUMBA, COSMOS y COSMEX, han documentado la consistencia y durabilidad de la eficacia (reducción de exacerbaciones, disminución en dosis de CEOS, mejoría en control de la enfermedad y calidad de vida), así como el perfil de tolerabilidad y seguridad de mepolizumab hasta por 4.8 años.^{28,29,30} De particular interés es el estudio COSMEX, que evaluó el beneficio

Cuadro 1. Resumen de estudios principales de eficacia y seguridad de mepolizumab para el tratamiento de pacientes con asma grave eosinofílica refractaria no controlada

Estudio	Muestra	Población estudiada	Intervenciones	Desenlace principal	Resultados principales	Otros resultados
DREAM	N = 621 ITT = 616		Tratamiento estándar + placebo (NaCl 0.9 %) = 155. Mepolizumab 75 mg intravenoso c/4 semanas = 153. Mepolizumab 250 mg intravenoso c/4 semanas = 152. Mepolizumab 750 mg intravenoso c/4 semanas = 156	Exacerbaciones clínicamente significativas.	Los tres grupos de mepolizumab mostraron en promedio una reducción de 50 % exacerbaciones clínicamente significativas <i>versus</i> placebo.	Validación de punto de corte de eosinófilos: $\geq 150/\mu\text{L}$ al momento de la evaluación o $\geq 300/\mu\text{L}$ en los últimos 12 meses para discriminar respondedores de no respondedores.
MENSA	N = 580 ITT = 576		Tratamiento estándar + placebo = 191. Mepolizumab 75 mg intravenoso c/4 semanas = 191. Mepolizumab 100 mg vía subcutánea c/4 semanas = 194.		Mepolizumab por vía subcutánea mostró 53 % de reducción de las exacerbaciones clínicamente significativas, 61% de las que requieren visita a urgencias/hospitalización y 68 % de las que requieren hospitalización.	Mejoría clínicamente importante y estadísticamente significativa en calidad de vida (cambio en SGRQ 7.7 puntos <i>versus</i> placebo). Mejoría en función pulmonar ($> 98 \text{ mL}$ <i>versus</i> placebo).
MUSCA	N = 556 ITT = 551	Adolescentes y adultos ≥ 12 años de edad con asma grave eosinofílica resistente no controlada.	Tratamiento estándar + placebo = 277. Mepolizumab 100 mg vía subcutánea c/4 semanas = 274.	Mejoría en calidad de vida (cambio promedio en puntaje de cuestionario SGRQ).	Mepolizumab mostró mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes (St. George's Respiratory Questionnaire 7.7 puntos <i>versus</i> placebo).	Mayor probabilidad de mejorar la calidad de vida, razón de momios (RM) = 2.2 (IC 95 % = 1.6, 3.2; $p < 0.0001$, para cambio en St. George's Respiratory Questionnaire ≥ 4 puntos). Mejor control del asma, RM = 2.0 (IC 95 % = 1.4, 2.8; $p = 0.0014$, para cambio en Asthma Control Questionnaire ≥ 0.5 puntos). Mejoría significativa en función pulmonar FEV1 prebroncodilatador (preBD) + 120 mL, FVC preBD + 102 mL, y FEF25-75 preBD + 123 mL <i>versus</i> placebo.
SIRIUS	N = 135 ITT = 135	Adolescentes y adultos ≥ 12 años de edad con asma grave eosinofílica refractaria no controlada y dependiente de CEOS.	Tratamiento estándar + placebo = 66 Mepolizumab 100 mg vía subcutánea c/4 semanas = 69	Cambio en la mediana de dosis de CEOS.	Mepolizumab mostró 50 % de reducción de la dosis de corticosteroide oral sistémico sin perder el control del asma <i>versus</i> 0 % en grupo placebo.	Probabilidad de disminuir dosis de corticosteroide oral sistémico a $< 5 \text{ mg/día}$, razón de momios 2.45 (intervalo de confianza del 95 % = 1.12-5.37; $p = 0.02$).

clínico de mepolizumab en pacientes con el espectro más grave de asma eosinofílica, es decir, antecedente de exacerbación de asma casi fatal o que requirió ventilación mecánica o ingreso a terapia intensiva).³⁰ COSMEX fue un estudio de extensión de COSMOS, que a su vez fue un estudio de extensión de MENSA y SIRIUS.^{23,24,29,30} En COSMEX se acumuló información de 718 años-paciente de exposición a mepolizumab en pacientes con el espectro más grave del asma grave eosinofílica. En la figura 5 se muestran los principales resultados observados en esa población.

OSMO es otro estudio interesante por su acercamiento pragmático; en él se reclutaron pacientes con asma grave eosinofílica alérgica que continuaban teniendo dos o más exacerbaciones a pesar de tratamiento estándar y omalizumab. En OSMO, los pacientes continuaron el tratamiento estándar y se cambiaron a mepolizumab en lugar de omalizumab, con lo que y se documentaron mejorías estadísticamente significativas y clínicamente importantes en el control del asma, la calidad de vida y la reducción de las exacerbaciones (figura 6).

Mepolizumab ha demostrado un adecuado perfil de tolerabilidad y seguridad. Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia (observados en ≥ 3 % de los sujetos) durante las primeras 24 semanas de MENSA y SIRIUS en comparación con placebo fueron cefalea 19 *versus* 18 %, reacción en el sitio de inyección 8 *versus* 3 %, lumbalgia

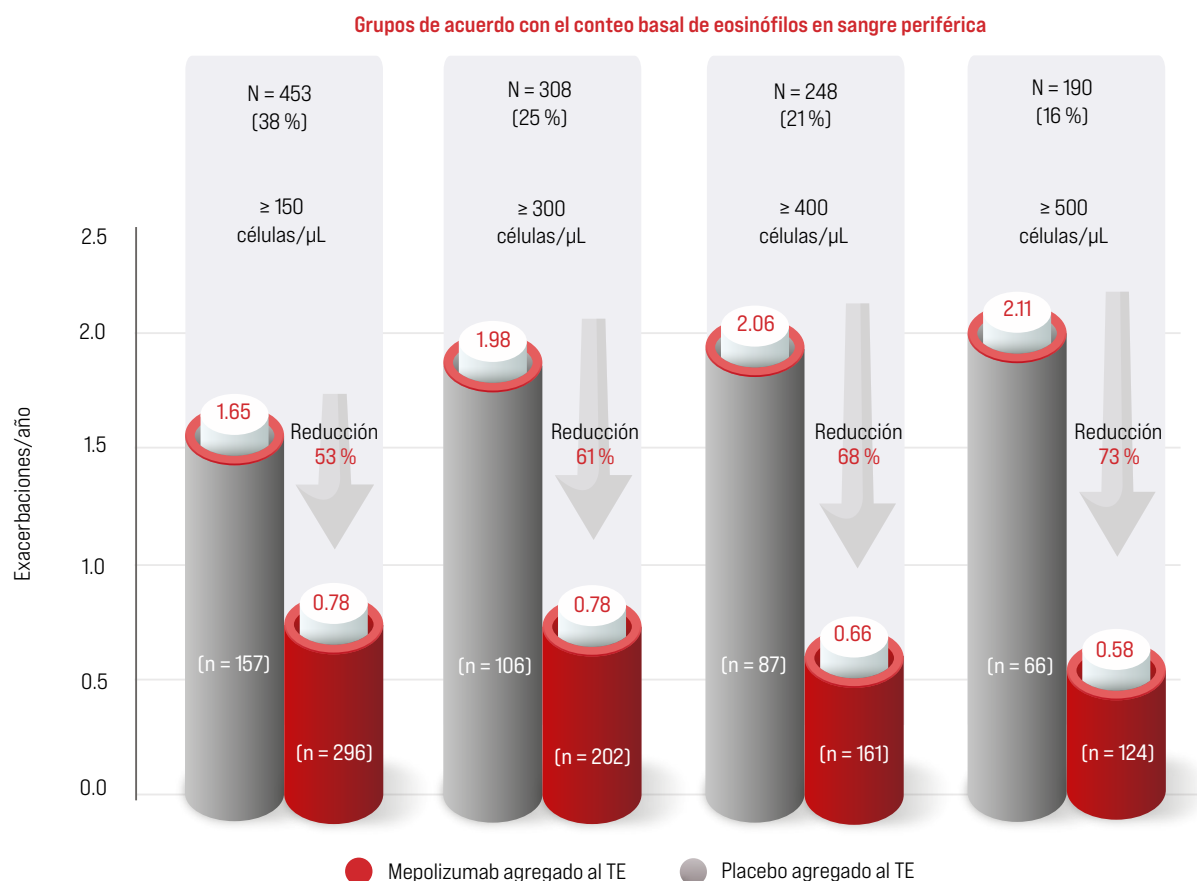


Figura 3. Gradiente de eficacia dependiente del conteo de eosinófilos en sangre periférica. En el gráfico se observa la eficacia (reducción de exacerbaciones) de mepolizumab en función del número de eosinófilos en la evaluación inicial. En las barras grises se observan las tasas anuales de exacerbaciones en los pacientes tratados con placebo, y en barras rojas, las de los pacientes tratados con mepolizumab. Todos los pacientes recibieron tratamiento estándar (TE).

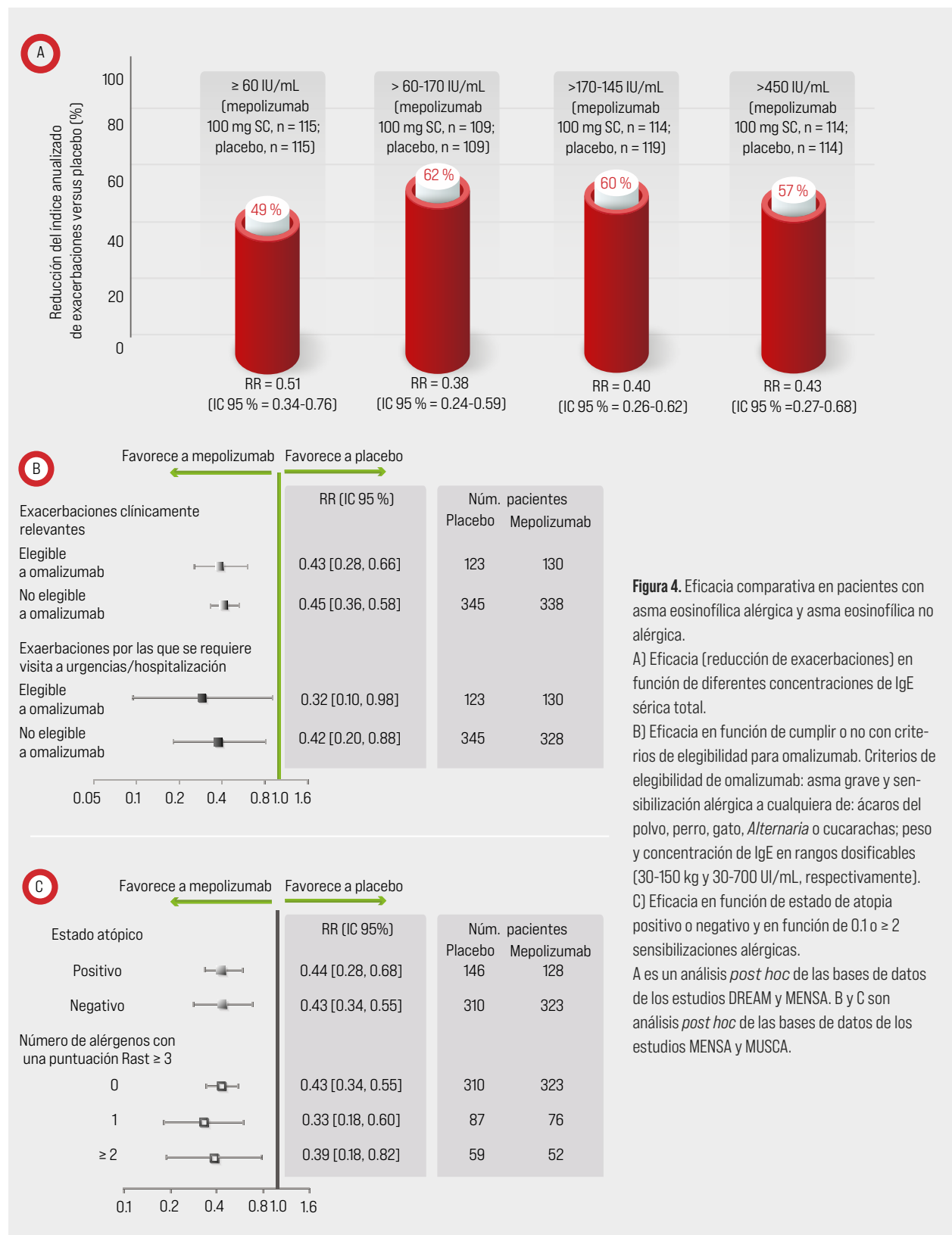


Figura 4. Eficacia comparativa en pacientes con asma eosinofílica alérgica y asma eosinofílica no alérgica.

A) Eficacia (reducción de exacerbaciones) en función de diferentes concentraciones de IgE sérica total.

B) Eficacia en función de cumplir o no con criterios de elegibilidad para omalizumab. Criterios de elegibilidad de omalizumab: asma grave y sensibilización alérgica a cualquiera de: ácaros del polvo, perro, gato, *Alternaria* o cucarachas; peso y concentración de IgE en rangos dosificables (30-150 kg y 30-700 IU/mL, respectivamente).

C) Eficacia en función de estado de atopía positivo o negativo y en función de 0.1 o ≥ 2 sensibilizaciones alérgicas.

A es un análisis *post hoc* de las bases de datos de los estudios DREAM y MENSA. B y C son análisis *post hoc* de las bases de datos de los estudios MENSA y MUSCA.

Cuadro 2. Resumen de eventos adversos reportados en MENSA, SIRIUS y COLUMBA.^{23,24,28}

Eventos adversos ocurriendo en $\geq 3\%$ (y más común que en placebo) en las primeras 24 semanas de los estudios MENSA y SIRIUS

Evento adverso	Mepolizumab (n = 263) %	Placebo (n = 257) %
Cefalea	19	18
Reacción en sitio de aplicación.	8	3
Lumbalgia	5	4
Fatiga	5	4
Influenza	3	2
Infección del tracto urinario	3	2
Dolor abdominal alto	3	2
Prurito	3	2
Eccema	3	< 1
Espasmos musculares	3	< 1

Perfil de seguridad en estudio de extensión COLUMBA (hasta 4.5 años de observación).
Eventos adversos ocurriendo en 10 %.

Evento adverso	Pacientes (n = 347) %
Infección viral del tracto respiratorio superior	49
Cefalea	29
Exacerbación o empeoramiento de asma	27
IVRS	23
Bronquitis	21
Lumbalgia	18
Artralgia	17
Sinusitis	16
Influenza	13
Reacción en sitio de aplicación.	12
Dolor en extremidad.	12
Infección del tracto respiratorio.	11
Rinitis alérgica	10
Hipertensión	10

5 *versus* 4 %, fatiga 5 *versus* 4 %, influenza 3 *versus* 2 %, infección del tracto urinario 3 *versus* 2 %, dolor en abdomen superior 3 *versus* 2 %, prurito 3 *versus* 2 %, eccema 3 *versus* < 1 % y espasmos musculares 3 *versus* < 1 %.^{23,24} Entre 6 y 8 % de los sujetos tratados con mepolizumab han desarrollado anticuerpos antimepolizumab.^{22,23,24} Un sujeto desarrolló anticuerpos neutralizantes antimepolizumab. Se desconoce la relevancia

clínica de la presencia de estos anticuerpos, sin embargo, no ha mostrado correlación con el efecto sobre eosinófilos en sangre periférica. En los estudios de extensión no se han observado sujetos con anticuerpos neutralizantes antimepolizumab. Un resumen de los eventos adversos informados en los ensayos clínicos, así como en los estudios de extensión se muestra en el cuadro 2.

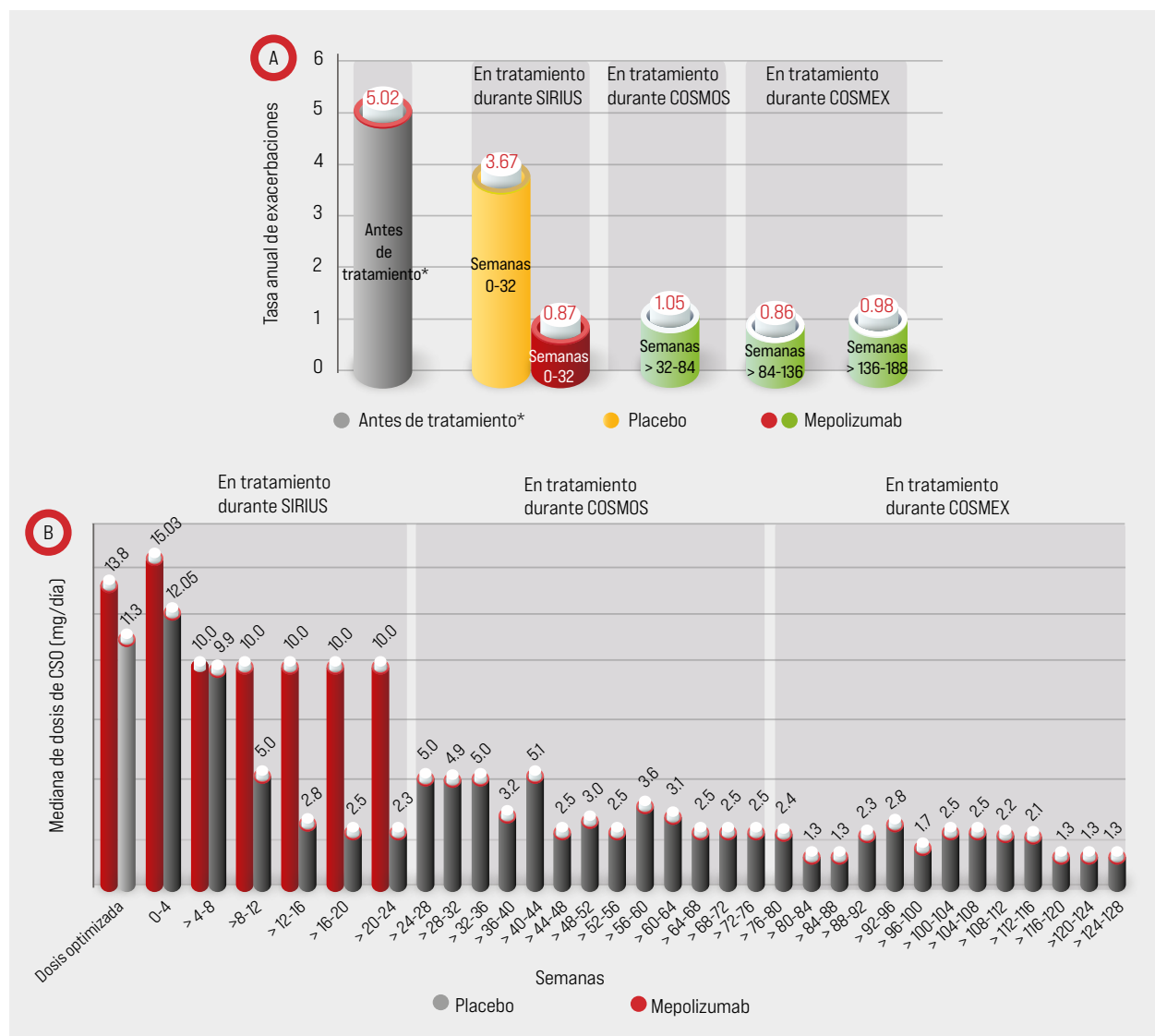


Figura 5. Observaciones de eficacia y efectividad en la población de pacientes con el espectro más grave de asma grave eosinofílica.

A) Barra gris = tasa anual de exacerbaciones en pacientes con el espectro más grave de en el año previo a ingresar al estudio MENSE. Barras amarillas y rojas = tasas anualizadas de exacerbaciones observadas en el grupo placebo (amarilla; n = 24) y en el grupo tratado con mepolizumab (roja; n = 71) en MENSE. Barras verdes = tasas anuales de exacerbaciones observadas en COSMOS y COSMEX, donde todos recibieron tratamiento con 100 mg mepolizumab vía subcutánea cada cuatro semanas. (N = 95 que acumularon ≥ 188 semanas de observación a lo largo de MENSE, COSMOS y COSMEX).

B) Uso de corticosteroides orales (CEO) a lo largo de SIRIUS, COSMOS, y COSMEX en pacientes que acumularon ≥ 128 semanas de seguimiento continuo (N = 38, SIRIUS; n = 18 placebo; n = 20 mepolizumab). Las dosis se muestran de acuerdo con prednisona. *Todos los pacientes recibieron tratamiento estándar.

Comparaciones con otros biológicos

Actualmente no existen evidencias clínicas derivadas de estudios con comparaciones directas entre los diferentes biológicos para el tratamiento del asma grave. Un análisis comparativo a detalle entre los diferentes biológicos disponibles para el tratamiento de asma grave escapa al objetivo y alcance de este artículo; sin embargo, es importante situar la validez de estas comparaciones en el caso específico de la población de empalme (es decir, pacientes que cumplen criterios de elegibilidad para más de un anticuerpo monoclonal). En este sentido, existen algunas publicaciones que indican la proporción de pacientes con asma grave que son candidatos a tratamiento con alguno de los biológicos mencionados; han informado que entre 55 y 78 % serán candidatos a tratamiento con

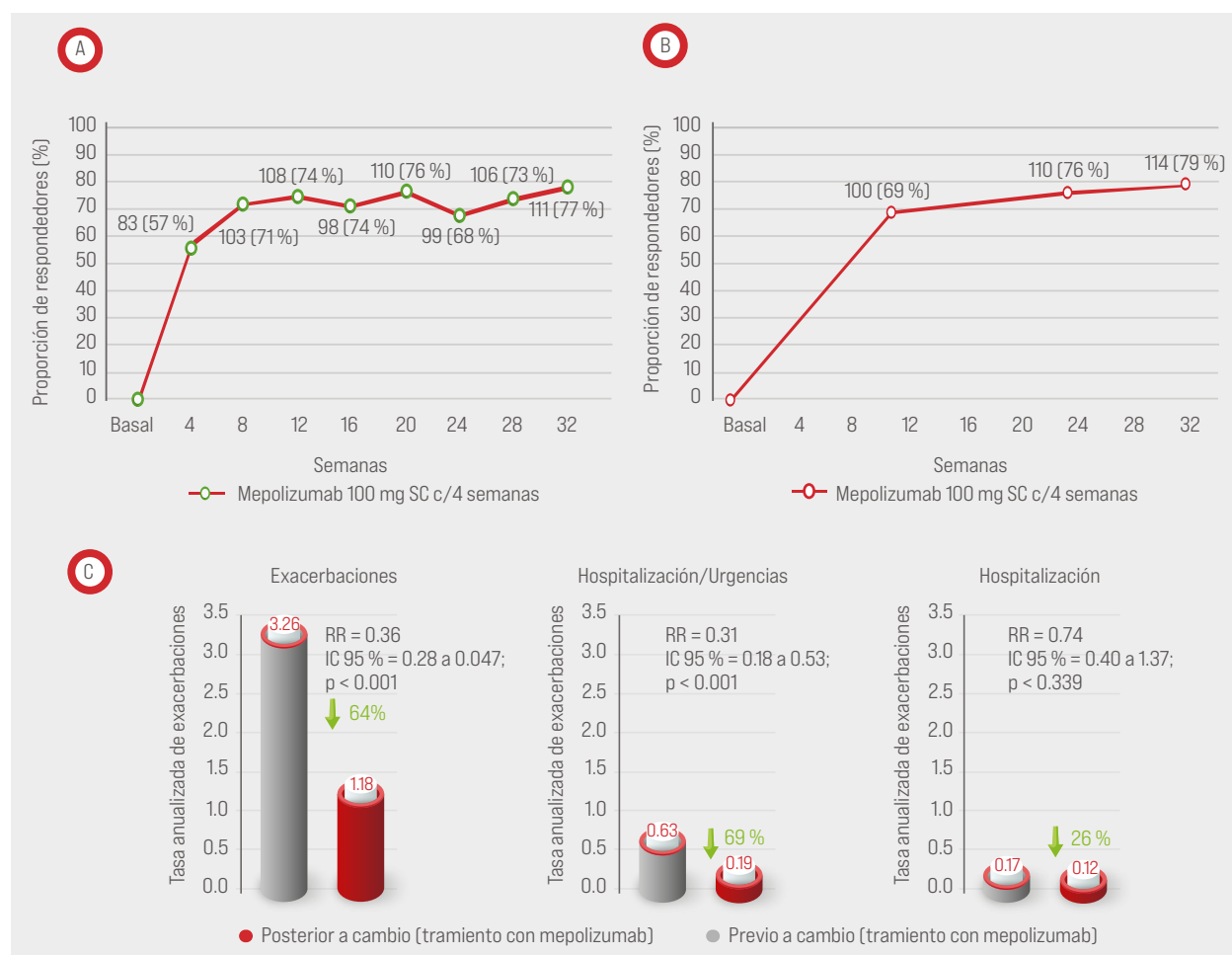


Figura 6. Observaciones de efectividad del estudio OSMO. A) Proporción de respondedores con mejoría clínicamente importante en el control del asma (cambio en Asthma Control Questionnaire $\geq$ 0.5 puntos). B) proporción de respondedores con mejoría clínicamente importante en calidad de vida (cambio en St. George's Respiratory Questionnaire $\geq$ 4 puntos). C) Magnitud de reducción en exacerbaciones de asma. Al escanear el código QR con su teléfono inteligente lo llevará a un video ilustrativo del estudio OSMO. *Todas las comparaciones son antes-después tomando en cuenta el estado basal del control de la enfermedad con ACQ de 4 semanas previas y al momento de iniciar mepolizumab versus Asthma Control Questionnaire cada 4 semanas, St. George's Respiratory Questionnaire al momento de iniciar mepolizumab versus St. George's Respiratory Questionnaire al momento de iniciar mepolizumab y tasa anual de exacerbaciones de los últimos 12 meses versus tasa anualizada de exacerbaciones a la semana 32 de OSMO.

mepolizumab; entre 37 y 66 %, a omalizumab; 53 %, a benralizumab y 41 %, a reslizumab.^{31,32} Estos estudios han señalado que aproximadamente 45 a 53 % de los pacientes con asma grave cumplen criterios para ser tratados con mepolizumab u omalizumab, de forma indistinta. Al considerar los anticuerpos monoclonales anti-IL-5, no todos los pacientes elegibles a tratamiento con mepolizumab lo son para benralizumab. La eficacia clínica demostrada con benralizumab en la población con 150 a 300 eosinófilos/ μ L de sangre periférica no demostró diferencia estadísticamente significativa tras ajustar los análisis por multiplicidad (requisito estadístico por la metodología de los estudios). Por esta razón, la población que se espera sea tratable con benralizumab es menor comparada con la población elegible para mepolizumab (es decir, de 68 a 78 % de los pacientes tratables con mepolizumab también podrían ser tratados con benralizumab).^{31,32}

Los ensayos clínicos de los diferentes biológicos se han comparado con tratamiento estándar y placebo, lo que ha permitido realizar revisiones sistemáticas y metaanálisis en red (NMA, *network meta-analysis*) basadas en la comparación de los efectos de cada biológico *versus* un comparador común (es decir, placebo). La metodología de este tipo de revisiones sistemáticas y metaanálisis ha sido discutida exhaustivamente en otros artículos. Una revisión breve y amigable del tema se encuentra disponible en video escaneando el código QR al margen.

Existen al menos dos revisiones sistemáticas y metaanálisis en red que comparan la eficacia y seguridad de mepolizumab *versus* omalizumab en pacientes con asma grave eosinofílica alérgica que cumplen criterios de elegibilidad para ambos biológicos. Los desenlaces clínicos estudiados han incluido las tasas de exacerbaciones, control de la enfermedad y mejoría en la función pulmonar. Estos estudios han documentado similitud en los perfiles de eficacia y seguridad de ambos biológicos.^{33,34} Igualmente se han publicado diferentes ITC en los que se comparan los diferentes anti-IL5,^{35,36,37,38,39,40,41,42} así como comparaciones entre los diferentes biológicos disponibles para el tratamiento de pacientes con asma grave (mepolizumab, omalizumab, benralizumab, reslizumab, dupilumab).^{43,44,45,46,47} También es importante mencionar que actualmente hay al menos un ensayo clínico de asignación aleatoria con comparaciones directas y paralelas entre mepolizumab y omalizumab registrado y en curso (NCT03476109). Se esperan más estudios que respondan estas interrogantes con mayor precisión.



Video

Evidencias de vida real

Todos los clínicos que evalúan y tratan a pacientes con asma grave reconocen que las evidencias generadas y publicadas en ensayos clínicos son valiosas e informativas respecto a la eficacia y seguridad de los diferentes medicamentos que actualiza su arsenal terapéutico. Sin embargo, la realidad en el consultorio frecuentemente reta estas evidencias por factores que comúnmente no están apropiadamente representados en los ensayos clínicos (por ejemplo, múltiples comorbilidades, polifarmacia, tabaquismo activo, no cumplimiento de los criterios espirométricos, etcétera). Diversas intervenciones estudiadas en condiciones controladas (es decir, ensayos clínicos de asignación aleatoria) han informado evidencias de eficacia y seguridad que en la práctica rutinaria se ven atenuadas o modificadas. Lo anterior constituye la brecha entre eficacia y efectividad, influida por las diferencias en homogeneidad *versus* heterogeneidad de las poblaciones intervenidas y las relaciones riesgo/beneficio de acuerdo con las condiciones clínicas donde son utilizadas (cumplir criterios estrictos de inclusión *versus* cumplir con la indicación terapéutica aprobada).⁴⁸ Por estas razones, la disponibilidad de evidencias generadas en la práctica clínica rutinaria (es decir, evidencias de vida real) es de especial interés.

Mepolizumab cuenta con diferentes evidencias de vida real alrededor del mundo, con información suficiente de los pacientes tratados en la práctica clínica rutinaria. Un resumen de estas evidencias se proporciona en el cuadro 3.^{23,24,25,30,49-71}

De acuerdo con el cuadro 3, las observaciones de los pacientes tratados con mepolizumab en la práctica clínica rutinaria (evidencias de vida real) son consistentes con los resultados de eficacia generados en condiciones controladas. Estas evidencias respaldan los beneficios clínicos del tratamiento de pacientes con asma grave eosinofílica con mepolizumab y son generalizables a la práctica clínica rutinaria.

Aspectos prácticos para el consultorio

Mepolizumab se comercializa por GlaxoSmithKline con el nombre de Nucala. En México se cuenta con la presentación de vial liofilizado, que se reconstituye mecánicamente con

Cuadro 3. Comparación de las evidencias de efectividad y eficacia de mepolizumab.^{23,24,25,30, 49-71}

	Evidencias de vida real	Evidencias de ensayos clínicos aleatorizados
Características basales de los pacientes		
Rango de exacerbaciones clínicamente relevantes	2.3-5.8	2.7-3.8
Promedio de eosinófilos en biometría hemática(células/ μ L)	330-1.450	230-450
Proporción de pacientes corticodependientes	28-93 %	23-27 %
Proporción de pacientes con comorbilidad		
Rinitis alérgica	67-70 %	41-52 %
Pólipos nasales	19-85 %	14-26 %
Desenlaces clínicos observados con tratamiento estándar + mepolizumab		
Reducción en tasa anual/anualizada de exacerbaciones clínicamente relevantes	34-86 %	53 a 58 %
Reducción en tasa anual/anualizada de exacerbaciones que requieren visita a urgencias u hospitalización	35-83 %	61-68 %
Reducción en dosis de corticosteroide oral sistémico	50 a 100 %	50-100 %
Proporción de pacientes corticodependientes que logran disminuir $\geq$ 50 % dosis de corticosteroide oral sistémico	23-77 %	54 %
Proporción de pacientes corticodependientes que logran suspender corticosteroide oral sistémico	30-100 %	14-58 %
Reducción de eosinófilos en sangre periférica	69-92 %	78-86 %
Mejoría en control del asma (Asthma Control Questionnaire; puntos)	0.8-2.0	0.4-0.52
Mejoría en control del asma (Asthma Control Test; puntos o porcentaje de sujetos en los que se log diferencia mínima clínicamente importante)	1.7-10	50-100 %
Proporción de pacientes que discontinuaron por falta de eficacia	3.5-20 %	0 -3 %
Proporción de pacientes que discontinuaron por evento adverso	< 1 -10 %	< 1-5 %

1.2 mL de agua estéril inyectable, para administrar 1 mL que contiene 100 mg por dosis, y se aplica por vía subcutánea cada cuatro semanas. Para su almacenamiento se requiere mantener el medicamento por debajo de 25 °C en su empaque original, en un lugar limpio y seco. La indicación aprobada en México para mepolizumab es consistente con la de otros países y permite la correcta identificación del perfil de pacientes en los que se predice respuesta clínica favorable (es decir, adolescentes y adultos ≥ 12 años de edad con asma grave eosinofílica, tratados con dosis altas de corticosteroides más un segundo controlador, que en el último año han tenido dos o más exacerbaciones clínicamente relevantes y en quienes se documenta ≥ 150 eosinófilos/ μ L en sangre periférica al momento de la evaluación o ≥ 300 eosinófilos/ μ L en sangre periférica en los últimos 12 meses).

Conclusiones

Es indispensable que el especialista que evalúa, diagnostica y trata pacientes con asma grave se mantenga actualizado en las diferentes opciones terapéuticas disponibles. Identificar oportunamente al paciente con asma grave y tener claridad acerca del mecanismo fisiopatogénico responsable de esa gravedad, lo habilita para proporcionar un tratamiento específico con mayores probabilidades de exitoso. La mayoría de los pacientes con asma grave cursan con evidencia de inflamación eosinofílica. Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe específicamente la señalización de IL-5 y con ello disminuye la inflamación eosinofílica. Agregado al tratamiento estándar de pacientes con asma grave eosinofílica, mepolizumab disminuye significativamente las exacerbaciones de asma, mejora el control de la enfermedad, permite la reducción de dosis o retiro de corticosteroides orales en pacientes corticodependientes y mejora significativamente la calidad de vida relacionada con la salud. Estas evidencias de eficacia y seguridad han sido generadas bajo los más altos estándares de ensayos clínicos en condiciones clínicas controladas. Más relevante para la práctica clínica profesional es que estas evidencias han sido confirmadas en estudios de vida real, lo que sustenta la consistencia y durabilidad en escenarios similares a la práctica que se ejerce en los consultorios o en las instituciones de salud.

Declaraciones

Financiamiento

El apoyo editorial (incluido el diseño de figuras, por Perla Daniella Ambrocio González, de IT4U Diseño y Desarrollo) fue patrocinado por GlaxoSmithKline México, S. A de C. V.

Conflictos de interés

Armando Partida-Gaytán, Marco Polo Macías, Alejandro Raimondi y Emilio Pizzichini son empleados actuales y tienen acciones de GlaxoSmithKline. Luis Torre-Bouscoulet no tiene conflictos de interés que declarar.

Referencias

1. 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):343-373. DOI: 10.1183/09031936.00202013

2. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(6):2341-2351. DOI: 10.1164/ajrccm.162.6.ats9-00
3. Busse WW. Definition and Impact. En: Chung KF, Israel E, Gibson PG, editores. *Severe asthma*. Reino Unido: European Respiratory Society; 2019.
4. McDonald VM, Kennington E, Hyland ME. Understanding the experience of people living with severe asthma. En: Chung KF, Israel E, Gibson PG, editores. *Severe asthma*. Reino Unido: European Respiratory Society; 2019.
5. Lane S, Molina J, Plusa T. An international observational prospective study to determine the cost of asthma exacerbations [COAX]. *Respir Med.* 2006;100(3):434-450. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.06.012
6. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weikand Sk, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet.* 2006;368(9537):733-743. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)9283-0
7. Menezes AM, Hallal P, Montes-de Oca M, Muino A, López-Varela, Talamo C, et al. Prevalence of asthma in Latin American middle-aged and older adults and its overlap with diagnosis of COPD. *Eur Respir J.* 2011;38(Suppl 55):4136.
8. The Global Asthma Report 2018. Nueva Zelanda: Global Asthma Network; 2018. Disponible en: <http://globalasthmareport.org/Global%20Asthma%20Report%202018.pdf>
9. Población [Internet]. México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía; 2020. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/temas/estructura/default.html#Informacion_general
10. Holguín F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Gaga M, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1900588. DOI: 10.1183/13993003.00588-2019
11. Hekking PPW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):896-902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042
12. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. EE. UU.: Global Initiative for Asthma; 2020. Disponible en: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf
13. British guideline on the management of asthma [Internet]. Escocia: Health Improvement Scotland; 2019. Disponible en: <https://www.sign.ac.uk/sign-158-british-guideline-on-the-management-of-asthma>
14. GEMA 4.4. Guía española para el manejo del asma. GEMA44 Guía española para el manejo del asma. España: Luzán S; 2019. Disponible en: https://semg.es/images/documentos/GEMA_4_4.pdf
15. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. EE. UU.: National Heart, Lung, and Blood Institute/National Asthma Education and Prevention Program; 2007. Disponible en: https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/EPR-3_Asthma_Full_Report_2007.pdf
16. Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Vázquez-García JC, Ortiz-Aldana I, Fernández-Vega M, del Río-Navarro BE, et al. Guía Mexicana del Asma: GUIMA 2017. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(Supl 1):S11-S128. Disponible en: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/download/272/406/2129>
17. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: a major advance in asthma care. *Allergol Int.* 2019;68(2):158-166. DOI: 10.1016/j.alit.2019.01.004
18. Greenfeder S, Umland SP, Cuss FM, Chapman RW, Egan RW. Th2 cytokines and asthma. The role of interleukin-5 in allergic eosinophilic disease. *Respir Res.* 2001;2(2):71-79. DOI: 10.1186/rr41
19. Indicación para prescribir amplia - Nucala [Internet]. Canadá: GSKpro; 2016.
20. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(3):218-224. DOI: 10.1164/rccm.200711-17540C
21. de Carvalho-Pinto RM, Cukier A, Angelini L, Antonangelo L, Maud T, Rabe KF, et al. Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population. *Respir Med.* 2012;106(1):47-56. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.08.013
22. 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.* 2012;380(9842):651-659. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X

23. 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.* 2014;371(13):1198-1207. DOI: 10.1056/NEJMoa1403290
24. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1189-1197. DOI: 10.1056/NEJMoa1403291
25. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, 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.* 2017;5(5):390-400. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30125-X
26. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med.* 2016;4(7):549-556. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30031-5
27. Humbert M, Albers FC, Bratton DJ, Yancey SW, Liu MC, Hozawa S, et al. Effect of mepolizumab in severe eosinophilic asthma according to omalizumab eligibility. *Respir Med.* 2019;154:69-75. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.06.004
28. Khatri S, Moore W, Gibson PG, Leigh R, Bourdin A, Maspero J, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(5):1742-1751.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.033
29. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study. *Clin Ther.* 2016;38(9):2058-2070. e1. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010
30. Khurana S BG, Bel EH, FitzGerald JM, Masoli M, et al. Long-term safety and clinical benefit of mepolizumab in patients with the most severe eosinophilic asthma: the COSMEX study. *Clin Ther.* 2019;41(10):2041-2056. e5. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.07.007
31. Jeimy S, Tsoulis MW, Hachey J, Kim H. Eligibility of monoclonal antibody-based therapy for patients with severe asthma: a Canadian cross-sectional perspective. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14(68):68. DOI: 10.1186/s13223-018-0301-6
32. Menzella F, Galeone C, Ruggiero P, Bagnasco D, Catellani C, Facciolo N. Biologics and bronchial Thermoplasty for severe refractory asthma treatment: from eligibility criteria to real practice. A cross-sectional study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2020;60(101874):101874. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.101874
33. Cockle SM, Stynes G, Gunsoy NB, Parks D, Alfonso-Cristancho R, Wex J, et al. Comparative effectiveness of mepolizumab and omalizumab in severe asthma: an indirect treatment comparison. *Respir Med.* 2017;123:140-148. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.12.009
34. Nachev Z, Krishnan A, Mashtare T, Zhuang T, Jeffery M. Omalizumab versus mepolizumab as add-on therapy in asthma patients not well controlled on at least an inhaled corticosteroid: a network metaanalysis. *J Asthma.* 2018;55(1):89-100. DOI: 10.1080/02770903.2017.1306548
35. Wang FP, Liu T, Lan Z, Li SY, Mao H. Efficacy and safety of anti-interleukin-5 therapy in patients with asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166833. DOI: 10.1371/journal.pone.0166833
36. Farne HA WA, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017(9):1-102. DOI: 10.1002/14651858.CD010834.pub3
37. He LL, Zhang L, Jiang L, Xu F, Fei DS. Efficacy and safety of anti-interleukin-5 therapy in patients with asthma: a pairwise and Bayesian network meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2018;64:223-31. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.08.031
38. Bourdin A, Husereau D, Molinari N, Golam S, Linder L, Xu X, et al. Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: a systematic review. *Eur Respir J.* 2018;52(5):1801393. DOI: 10.1183/13993003.01393-2018
39. Henriksen DP, Bodtger U, Sidenius K, et al. Efficacy, adverse events, and inter-drug comparison of mepolizumab and reslizumab anti-IL-5 treatments of severe asthma-a systematic review and meta-analysis. *Eur Clin Respir J.* 2018;5(1):1536097. DOI: 10.1080/20018525.2018.1536097
40. Yan K, Balijepalli C, Sharma R, Barakat S, Sun SX, Falcao S, et al. Reslizumab and mepolizumab for moderate-to-severe poorly controlled asthma: an indirect comparison meta-analysis. *Immunotherapy.* 2019;11(17):1491-1505. DOI: 10.2217/imt-2019-0113

41. Casale TB, Pacou M, Mesana L, et al. Reslizumab compared with benralizumab in patients with eosinophilic asthma: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):122-130.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.08.036
42. 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*. 2019;143(1):190-200.e20. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.08.031
43. 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*. 2018;196(5):517-530. DOI: 10.1007/s00408-018-0151-5
44. Edris A, de Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res*. 2019;20(1):179. DOI: 10.1186/s12931-019-1138-3
45. Calzetta L MM, Rogliani P. Monoclonal antibodies in severe asthma: is it worth it? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(6):517-520. DOI: 10.1080/17425255.2019.1621837
46. Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Casale T, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(5):1023-1042. DOI: 10.1111/all.14221
47. Ramonell RP, Iftikhar IH. Effect of anti-IL5, anti-IL5R, anti-IL13 therapy on asthma exacerbations: a network meta-analysis. *Lung*. 2020;198(1):95-103. DOI: 10.1007/s00408-019-00310-8
48. Eichler HG, Abadie E, Breckenridge A, Flamion B, Leufkens H, et al. Bridging the efficacy-effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(7):495-506. DOI: 10.1038/nrd3501
49. Hernández-Martin I, Barranco P, Sanchez-Jareño M, Palao-Ocharan P, Domínguez-Ortega J, Luna-Porta JA, et al. Patients with severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab: results from our clinical practice. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(2). DOI: 10.1016/j.jaci.2018.12.287
50. Feijoo-Paz, . Clinical utility of mepolizumab in real-life practice in severe asthma unit of Madrid (Spain). *Allergy*. 2018;73(Suppl 105):671.
51. Kurosawa M, Sutoh E. Prospective open-label study of 48-week subcutaneous administration of mepolizumab in Japanese patients with severe eosinophilic asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2019;29(1):40-45. DOI: 10.18176/jiaci.0285. PubMed PMID: 29957591
52. Bjerrum AS, Schmid J, Skjold T. Oral glucocorticoid-sparing effects of mepolizumab. A real-life study. *Eur Respir J*. 2018;52:601. DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA601
53. Bjerrum AS, Skjold T, Schmidt J. Baseline characteristics of 36 mepolizumab-patients. Experiences from the clinical practice. *Eur Respir J*. 2017;50:PA3588. DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA3588
54. Farah CS, Badal T, Reed N, Rogers PG, King GG, Thamrin C, et al. Mepolizumab improves small airway function in severe eosinophilic asthma. *Respir Med*. 2019;148:49-53. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.01.016
55. Seccombe L, Rogers P, Reed N, Badal T, Thamrin C, King G, et al. Mepolizumab improves small airway function in severe eosinophilic asthma. *Eur Respir J*. 2018;52:PA2434. DOI: 10.1183/1393003.congress-2018.PA2434
56. d'Ancona G, Liu B, Wei L, Green L, Fernandes M, Roxas C, et al. S81 does adherence to inhaled therapy change following initiation of mepolizumab in the treatment of severe asthma? *Thorax*. 2018;73(Suppl 4):A50-A51. DOI: 10.1136/thorax-2018-212555.87
57. Llanos JP, Bell CF, Packnett E, Thiel E, Irwin DE, Hahn B, et al. Real-world characteristics and disease burden of patients with asthma prior to treatment initiation with mepolizumab or omalizumab: a retrospective cohort database study. *J Asthma Allergy*. 2019;12:43-58. DOI: 10.2147/JAA.S189676
58. Ortega H, Hahn B, Tran JN, Bell C, Shams SA, Llanos JP. Disease burden in patients with asthma before initiating biologics: a retrospective cohort database study. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(3):146-153. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4220
59. LaHood NA, Robinson LB, Long AA. Clinical indication and outcomes of mepolizumab therapy at an academic medical center. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(2):AB96. DOI:10.1016/j.jaci.2018.12.293
60. Weir E, Paton J. Mepolizumab in adolescents with severe eosinophilic asthma not eligible for omalizumab: one center's early clinical experience. *J Asthma*. 2020;57(5):521-524. DOI: 10.1080/02770903.2019.1579833

61. Zhang P, Vitari CA, Wenzel SE. Real world effectiveness and safety of anti-IL-5/mepolizumab in an academic severe asthma clinic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:A3187.
62. Kavanagh J, Green L, Fernandes M, Bolton M, d'Ancona G, Roxas C, et al. Assessment of early responder characteristics to mepolizumab in steroid-dependent eosinophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;197:A1363.
63. Harrison T, Canonica G, Gemzoe K, Maxwell A, Yang S, Joksaite S, et al. Effectiveness and safety of mepolizumab in real-world clinical practice: the REALITI-A study. *Pneumologie*. 2020;74. DOI: 10.1055/s-0039-3403114
64. Strauss RA, Jawhari N. Mepolizumab in the treatment of severe eosinophilic asthma: results from a physician in the field. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(1):121-123. DOI: 10.1016/j.anai.2018.04.016
65. Benjamin MR, Bochner BS, Peters AT. Mepolizumab use: post-approval academic practice experience. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(1):126-128. DOI: 10.1016/j.anai.2018.04.001
66. Gruber A, Taillé C, Chanez P, Devouassoux G, Didier A, Pison C, et al. Real-life experience with mepolizumab in the French early access program for severe eosinophilic asthma. *Eur Respir J*. 2019;54:PA1654. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA1654
67. Pelaia C, Busceti MT, Solinas S, et al. Real-life evaluation of the clinical, functional, and hematological effects of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: results of a single-centre observational study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;53:1-5. DOI: 10.1016/j.pupt.2018.09.006
68. Venkata-Subramani M, Saygin D, McCarroll S, Micklewright S, Ibrahim L, Taliencio RM, et al. Mepolizumab treatment in severe asthma: a case series. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:A5334.
69. Hahn B, Llanos-Ackert JP, Ortega H, Packnett E, Irwin D, Riehle E, et al. Disease severity and baseline characteristics of patients receiving mepolizumab or omalizumab in employer claims database: a real-world experience. 2018;141(2):AB10. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.12.033
70. Bagnasco D, Milanese M, Rolla G, Lombardi C, Bucca C, Heffler E, et al. The North-Western Italian experience with anti IL-5 therapy and comparison with regulatory trials. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):34. DOI: 10.1186/s40413-018-0210-7
71. Antonicelli L, Gobbi A, Bilò MB, Garritani MS, Brianzoni MF, Dellacà. Change of lung function in severe eosinophilic asthma undergoing treatment with anti-interleukin-5 monoclonal antibody. *Eur Respir J*. 2018;52:PA1133. DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA1133