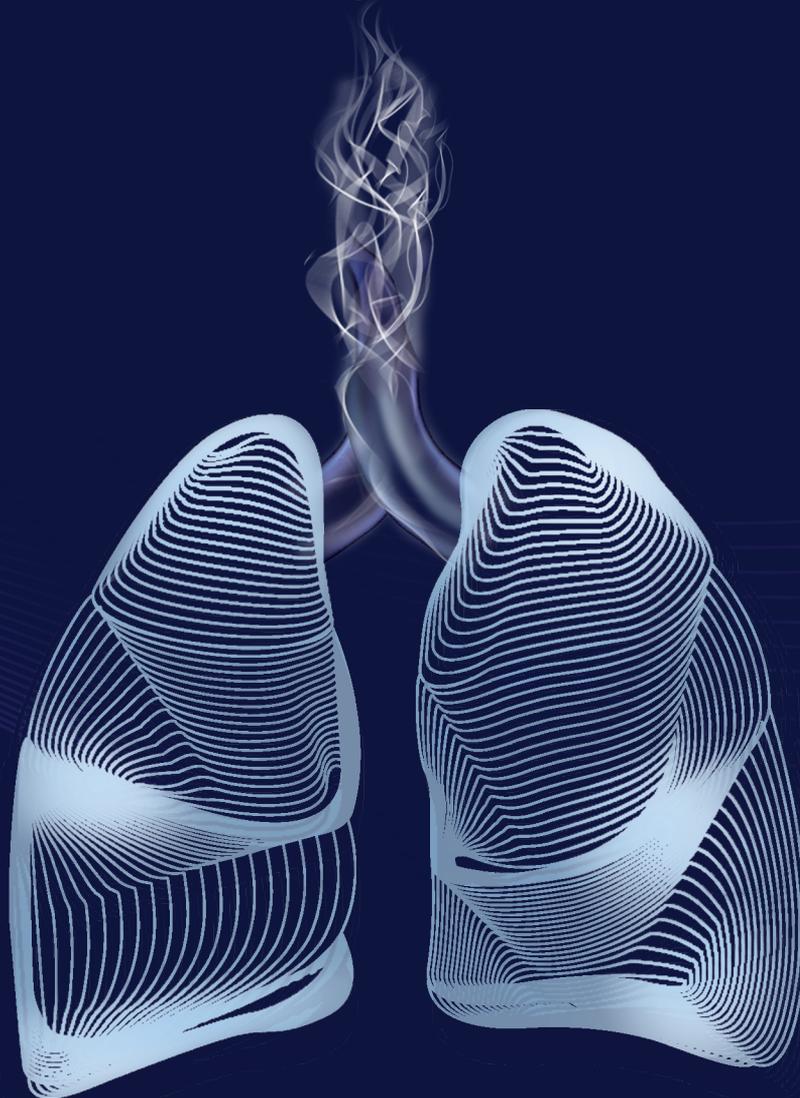


Anticuerpos monoclonales
para el tratamiento
de asma grave

Vol 67 Núm Supl. 3 Año 2020





CMICA

Presidente

Dr. Eric Andrés Martínez Infante

Vicepresidente

Dr. Elías Medina Segura

Secretaría

Dra. Norma Eugenia Martínez Jiménez

Tesorero

Dr. Martín Bedolla Barajas

Comité Académico

Dra. Sandra Nora González Díaz

Dra. Alejandra Macías Weinmann

Dr. Enrique Rojas Ramos

RAM

Directora editorial

Dra. Nora Hilda Segura Méndez

(norasegura@yahoo.com)

Editora ejecutiva

Dra. Diana Andrea Herrera Sánchez

(dianaaherrera@outlook.com)

Coeditores

Dra. Sandra Nora González Díaz

(sgonzalezdiaz@alergiashu.org,

sgonzalezdiaz@yahoo.com)

Dr. Guillermo Velázquez Sámano

(gvelazquezsamano@yahoo.com)

Editores de Sección

Dra. María Guadalupe Novales

Metodología de la Investigación

Dr. Leopoldo Santos Argumedo

Inmunología

Editores Asociados

Dr. Alfredo Arias Cruz

Dr. Alejandro Escobar Gutiérrez

Dra. Désirée Larenas Linnemann

Dr. Eleazar Mancilla Hernández

Dra. María Isabel Rojo Gutiérrez

Dra. María Eugenia Vargas Cernaño

Comité de relaciones internacionales

Dr. Juan Carlos Ivancevich

Comité editorial internacional

Argentina

Dr. Martín Bozzolo

Asociación Argentina de Alergia e Inmunopatología

Brasil

Dr. Dirceu Solé

Associação Brasileira de Alergia

e Inmunopatología

Dr. Antonio Condino Neto

Universidade de São Paulo

Chile

Dra. Paula Duarte

Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología

Colombia

Dr. Mauricio Sarrazola San Juan

Asociación Colombiana de Asma Alergia

e Inmunología

Cuba

Dra. Mirta Álvarez Castelló

Sociedad Cubana de Asma, Alergia e Inmunología Clínica

Ecuador

John Zambrano Haboud

Sociedad Ecuatoriana de Alergia Asma e Inmunología

España

Dr. Antonio Valero Santiago

Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica

Dra. Monserrat Fernández Rivas

Hospital Clínico San Carlos

Dr. Antonio Nieto

Hospital La Fe

Estados Unidos

Dr. Juan C. Celedón

Hispanic American Allergy Asthma & Immunology

Association

Comité editorial nacional

Dra. Blanca del Río Navarro

Dra. Blanca María Morfín Maciel

Dra. Laura Berrón Ruiz



Panamá

Dr. Paulo Barrera

Asociación Panameña de

Alergología e Inmunología Clínica

Paraguay

Dra. Ana Elizabeth Buoggermini

Universidad Nacional de Asunción

Dr. Silvio Mario Espinola Velásquez

Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e Inmunología

Dr. Ricardo Meza Britze

Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e Inmunología

Perú

Dr. Juan Rodríguez Tafur Dávila

Sociedad Peruana de Inmunología

y Alergia

Portugal

Mário Morais-Almeida

Sociedad Portuguesa de

Alergología e Inmunología

Clínica

República Dominicana

Antonio J. Castillo V.

Sociedad Dominicana de Alergia e Inmunología

Uruguay

Dr. Juan Francisco Schuhl

Sociedad Uruguaya de Alergología

Venezuela

Dr. Mario A. Sánchez Borges

Sociedad Venezolana de Alergia, Asma

e Inmunología

Revista Alergia México, año 67, suplemento 3, 2020, es una publicación extraordinaria del órgano oficial del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A. C. y de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología.

Editora responsable: Nora Hilda Segura Méndez. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo núm. 04-2017-110910184100-20, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Certificado de Licitud de Título: 12350. Certificado de Licitud de Contenido: 9913 otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. ISSN versión impresa: ISSN 0002-5151 por el Instituto Nacional del Derecho de Autor.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del CMICA o el editor de la publicación.

La reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes publicados requieren la concesión de los respectivos créditos a los autores y a Revista Alergia México.

Publicación editada por Colegio Mexicano de Inmunología y Alergia Clínica, A. C. Diseño: Ruth Jiménez Segura.

Corrección: Ángel Alberto Frías. Asistente editorial: Jorge Meléndez. Coordinación editorial: Gabriela Ramírez Parra

Anticuerpos monoclonales para el tratamiento de asma grave

Contenido

Bloqueo de inmunoglobulina E en el asma grave	s1
Panorama epidemiológico del asma	s2
Definición de asma grave	s3
Fenotipos del asma grave.....	s3
Características de los biomarcadores en asma alérgica grave.....	s4
Endotipo del asma grave.....	s6
Clasificación del asma de acuerdo con el análisis por conglomerados.....	s10
Características del asma grave de acuerdo con el fenotipo y el endotipo.....	s10
Asma grave predominantemente alérgica y eosinofílica.....	s11
Opciones terapéuticas en el asma grave.....	s12
Papel de la IgE en la fase aguda y crónica de la respuesta alérgica.....	s12
Blanco terapéutico del asma grave predominantemente alérgica.....	s14
Mecanismo de acción de omalizumab, agente bloqueador de IgE.....	s14
Ensayos clínicos y eficacia del bloqueo de IgE.....	s14
Identificación del paciente candidato al uso de omalizumab.....	s16
Experiencia en el mundo real del uso de omalizumab en el asma grave.....	s16
Resultados clínicos de omalizumab en el asma grave.....	s20
Omalizumab en la modificación y prevención de múltiples morbilidades.....	s20
Las comorbilidades asociadas al asma pueden influir en el descontrol, la gravedad y la respuesta terapéutica de los pacientes.....	s21
Perfil de seguridad de omalizumab.....	s21
Impacto en la calidad de vida.....	s22
IgE media la fisiopatología de PN, asma aguda grave, UCE, rinitis alérgica y AA.....	s22
Omalizumab en las patologías alérgicas mediadas por la activación de receptores a IgE de células cebadas y basófilos.....	s23
Eficacia y seguridad de omalizumab en otras patologías alérgicas.....	s23
Indicaciones de uso de omalizumab aprobadas en México.....	s24
Limitaciones para el uso de omalizumab.....	s24
Contraindicaciones y precauciones en el uso de omalizumab.....	s24
Monitoreo de la respuesta a omalizumab.....	s26
Referencias.....	s28
Dupilumab en el tratamiento del asma	s37
Introducción.....	s38
Propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de dupilumab.....	s40
Farmacocinética.....	s42
Absorción.....	s42
Eliminación.....	s42
Eficacia terapéutica de dupilumab.....	s42
Exacerbaciones.....	s44
Función pulmonar y uso de corticosteroides.....	s45
Otros resultados.....	s46
Eficacia de dupilumab respecto a la inflamación tipo 2.....	s46

Anticuerpos monoclonales para el tratamiento de asma grave

Contenido

Seguridad de dupilumab.....	s49
Reacciones adversas específicas.....	s50
Conjuntivitis.....	s50
Eosinofilia.....	s50
Seguridad cardiovascular.....	s51
Inmunogenicidad.....	s51
Dosis y administración de dupilumab.....	s52
Lugar de dupilumab en el tratamiento del asma.....	s53
Referencias.....	s55
Benralizumab: eficacia y seguridad en pacientes con asma grave eosinofílica.....	s59
Introducción.....	s60
Papel de los eosinófilos en pacientes con asma grave eosinofílica.....	s61
Descripción del anticuerpo monoclonal y mecanismo de acción.....	s63
Estudios de eficacia.....	s65
Estudios de seguridad y tolerabilidad.....	s70
Estudios en vida real.....	s72
Perfil del paciente candidato a benralizumab.....	s75
Indicación actual y probables indicaciones futuras.....	s76
Posología, forma de preparación y dispositivos para administración.....	s77
Evaluación de la respuesta al tratamiento.....	s78
Conclusión.....	s79
Referencias.....	s80
Mepolizumab para el tratamiento de asma grave eosinofílica.....	s83
Introducción.....	s84
Definición y prevalencia de asma grave.....	s85
Opciones terapéuticas en pacientes con asma grave.....	s86
Qué es mepolizumab y su mecanismo de acción.....	s86
Indicaciones aprobadas en México.....	s86
Criterios de elegibilidad para tratamiento con mepolizumab.....	s87
Eficacia clínica, tolerabilidad y seguridad.....	s88
Comparaciones con otros biológicos.....	s94
Evidencias de vida real.....	s95
Aspectos prácticos para el consultorio.....	s96
Conclusiones.....	s97
Declaraciones.....	s97
Financiamiento.....	s97
Conflictos de interés.....	s97
Referencias.....	s97

Immunoglobulin E blocking in severe asthma

Bloqueo de inmunoglobulina E en el asma grave



Jessica Paola Purizaca-Bazán,¹ José Antonio Ortega-Martell²

¹Novartis México, Respiratory Medical Affairs, Ciudad de México, México

²Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Instituto de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Pachuca, Hidalgo, México

ORCID

Jessica Paola Purizaca-Bazán, 0000-0003-1709-0252;

José Antonio Ortega-Martell, 0000-0003-0828-950X

Correspondencia: Jessica Paola Purizaca-Bazán. j_purizaca@hotmail.com

Recibido: 2020-06-30

Aceptado: 2020-09-30

DOI: 10.29262/ram.v67i7.777

Este artículo debe citarse como: Purizaca-Bazán JP, Ortega-Martell JA. Bloqueo de inmunoglobulina E en el asma grave. Rev Alerg Mex. 2020;67 Supl 3:s1-s36.

Abstract

Asthma is a heterogeneous chronic inflammatory disease affecting lower respiratory airways of both children and adults. Patients with a confirmed diagnosis of asthma, who have addressed modifiable factors, and continue to be poorly controlled even with high doses of corticosteroids, are classified as severe asthma, which is associated with higher mortality and hospitalizations, as well as low quality of life, and higher costs of medical care. High, low, and mixed type 2 immunoinflammatory mechanisms have been identified, where immunoglobulin E is a prominent biomarker for early-onset asthma, and in late-onset, non-allergic asthma. Blocking immunoglobulin E indirectly decreases the expression of its high-affinity receptor, decreasing the production of type 2 cytokines, and inhibiting eosinophilic inflammation, as well as modulating type 2 inflammation. On the other hand, preclinical and clinical evidence supports the existence of close counter-regulation of high-affinity immunoglobulin E receptor and interferon pathways, and a possible mechanism of prevention of virus-induced exacerbations. The following review summarizes the long clinical experience of blocking immunoglobulin E in severe asthma.

Key words: Severe asthma; Immunoglobulin E blockade; Interferon; Omalizumab



Resumen

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica y heterogénea que afecta las vías respiratorias inferiores tanto de niños como de adultos. Los pacientes en quienes se han abordado factores modificables y continúan con episodios graves de asma aún después de la aplicación de dosis altas de corticosteroides se les diagnostica con asma grave; esta se asocia con mayor mortalidad y hospitalizaciones, así como con menor calidad de vida y mayores costos de atención médica. Se han identificado mecanismos inmunoinflamatorios tipo 2 altos, bajos y mixtos, en los cuales la inmunoglobulina E es un biomarcador prominente para el asma de inicio temprano y el asma de inicio tardío no alérgico. El bloqueo de la inmunoglobulina E disminuye indirectamente la expresión de su receptor de alta afinidad, disminuyendo la producción de citocinas tipo 2 e inhibiendo la inflamación eosinofílica, así como la modulación de la inflamación tipo 2. Por otro lado, la evidencia preclínica y clínica respalda la existencia de una estrecha contrarregulación de las vías del receptor de inmunoglobulina E de alta afinidad y del interferón, y un posible mecanismo de prevención de exacerbaciones inducidas por virus. La siguiente revisión resume la larga experiencia clínica del resultado de bloquear la inmunoglobulina E en el asma grave.

Palabras clave: Asma grave; Bloqueo de inmunoglobulina E; Interferón; Omalizumab

Abreviaturas y siglas

AA, alergia alimentaria

CEI, corticosteroide inhalado

CEO, corticosteroide oral

FcεRI, receptor de inmunoglobulina E de alta afinidad

FeNO, fracción de óxido nítrico exhalado

IgE, inmunoglobulina E

IL, interleucina

LABA, agonista beta 2 de acción prolongada

PN, poliposis nasal

sIgE = inmunoglobulina E específica

Th2, T cooperadores tipo 2

T2, tipo 2

UCE, urticaria crónica espontánea

Panorama epidemiológico del asma

- Es una importante enfermedad no transmisible que afecta a niños y adultos.¹
- 300 millones de personas alrededor del mundo sufren de asma y se espera que este número se incremente 100 millones más para el 2025.²
- Constituye un importante problema de salud pública que generalmente requiere atención hospitalaria en salas de urgencia o hospitalización.
- Puede causar discapacidad permanente y muerte prematura.³
- La mortalidad es mayor en países de bajos recursos.⁴
- Constituye una enfermedad heterogénea, cuya correcta clasificación puede ser facilitada por el estudio y análisis constante de grupos/clases.⁴
- Es una enfermedad con una importante interacción genética y con el medio ambiente (13 % de la incidencia global de asma en niños puede atribuirse a la contaminación del aire relacionada con el tránsito automovilístico).^{5,6}
- Las personas con asma son más susceptibles a las infecciones y comorbilidades crónicas no transmisibles.^{7,8,9}

- Se necesitan métodos para identificar, diagnosticar y clasificar con precisión el asma en una etapa temprana para que sea más eficaz implementar una gestión óptima y reducir la carga en los sistemas de salud.¹⁰
- La mortalidad fue disminuyendo con el tratamiento antiinflamatorio *versus* el tratamiento con broncodilatadores.¹¹

Definición de asma grave

De acuerdo con las recomendaciones de la Global Initiative for Asthma 2019,¹² el asma grave se define como aquella en la que el paciente necesita el tratamiento de los pasos 4 o 5, como, por ejemplo, la administración de dosis altas de corticosteroide inhalado (CEI) con un agonista beta 2 de acción prolongada, para mantener un buen control del asma.

Muchos pacientes con asma no controlada pueden ser difíciles de tratar debido a un tratamiento inadecuado, problemas persistentes con la adherencia al tratamiento o por comorbilidades asociadas (rinosinusitis grave u obesidad). Los grupos de trabajo de la Sociedad Respiratoria Europea y la Sociedad Torácica Americana consideran que la definición de asma grave debe reservarse no solo para pacientes con asma refractaria, sino también para quienes la respuesta al tratamiento de las comorbilidades asociadas ha sido incompleta.¹³ Aproximadamente el 10 % de los pacientes con asma grave tienen exacerbaciones frecuentes y mal control de los síntomas, lo que refleja una inflamación crónica subyacente de las vías respiratorias.¹⁴ El control del asma representa indirectamente el grado en que el tratamiento reduce los síntomas y minimiza el riesgo futuro de resultados adversos como, por ejemplo, la disminución acelerada de la función pulmonar^{13,15,16,17} (cuadro 1).

Cuadro 1. Definición de asma grave	
Asma de difícil control ¹²	Asma grave ¹²
<ul style="list-style-type: none"> • Asma que permanece descontrolada con dosis altas de CEI indicados en los pasos 4 y 5 de GINA (por ejemplo, altas dosis medias a altas de CEI más un segundo controlador como LABA; o corticosteroide oral de mantenimiento). • Los principales factores incluyen una inadecuada técnica de inhalación, mala adherencia terapéutica, tabaquismo, comorbilidades asociadas o diagnósticos erróneos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes descontrolados de los pasos 4 o 5 de GINA con pobre control sintomático a pesar de la adherencia al tratamiento y técnica apropiada con inhaladores.

CEI = corticosteroide inhalado, GINA = Global Initiative for Asthma, LABA = agonista beta 2 de acción prolongada (por sus siglas en inglés), CEO = corticosteroide oral.

Fenotipos del asma grave

Cada vez es más evidente que el asma no es una sola enfermedad, como se demuestra en la gran variedad de presentaciones clínicas, características fisiológicas y evolución clínica de los pacientes. Para entender mejor esta heterogeneidad se ha utilizado el concepto de fenotipos.¹³ La clasificación en fenotipos es el primer paso hacia la medicina personalizada. Los fenotipos se pueden definir como las propiedades observables de un organismo, producidas por la interacción del genotipo y el medio ambiente, que conducen a una determinada presentación clínica. Se han propuesto subgrupos de asma

grave¹³ utilizando características como edad de inicio, gravedad, desencadenantes sintomáticos, patrones de inflamación, exacerbaciones y obstrucción del flujo aéreo, lo que ha permitido observar algunos grupos de pacientes con características clínicas comunes. Se reconocen cinco fenotipos en asma grave: 1) asma alérgica de inicio en la niñez; 2) asma grave de inicio en la vida adulta con limitación persistente al flujo de aire, con eosinofilia o uso crónico de corticosteroides orales (CEO); 3) asma grave no alérgica en mujeres, de inicio en la vida adulta asociada a obesidad; 4) asma exacerbada por aspirina; y 5) asma asociada con tabaquismo (cuadro 2).^{12,18}

Cuadro 2. Clasificación fenotípica del asma

Asma alérgica	<ul style="list-style-type: none"> • Fenotipo más reconocido en el asma. • A menudo se inicia en la infancia y se asocia a un pasado o antecedentes familiares de enfermedades alérgicas como eccema, rinitis alérgica o alergia a alimentos o medicamentos. • El examen del esputo inducido de estos pacientes antes del tratamiento a menudo revela inflamación. • Los pacientes con este fenotipo de asma generalmente responden bien al tratamiento con corticosteroides inhalados.
Asma no alérgica	<ul style="list-style-type: none"> • Asma no asociada a alergia. • El patrón celular del esputo puede ser neutrofílico, eosinofílico o contener solo unas cuantas células inflamatorias (paucigranulocíticas). • A menudo los pacientes demuestran menor respuesta a corto plazo con los corticosteroides inhalados.
Asma de inicio en la edad adulta	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos que presentan asma por primera vez en la vida adulta. • Sin antecedentes alérgicos. • A menudo requieren dosis más altas de corticosteroides inhalados (resistentes al tratamiento). • Asma ocupacional como principal diagnóstico diferencial.
Asma con limitación persistente del flujo de aire	<ul style="list-style-type: none"> • Asma de larga evolución. • Los pacientes desarrollan una limitación persistente o no reversible del flujo de aire. • Probable mecanismo de remodelación implicado.

Adaptación de la referencia 12.

Características de los biomarcadores en asma alérgica grave

Al realizar la fenotipificación de un paciente con asma, se esperaría encontrar el mecanismo molecular o fisiopatológico asociado al fenotipo. Por lo tanto, un endotipo incluye identificar el mecanismo molecular subyacente de una patología, lo que paralelamente permite que se desarrolle el concepto de biomarcador.¹⁹

Un marcador biológico (biomarcador) es un indicador medible de un estado o condición biológica que se mide con mayor frecuencia en fluidos biológicos como sangre, esputo, orina o aliento exhalado. Un biomarcador ideal para el asma debe ser estable, fácil de medir, debe reflejar la fisiopatología subyacente o el objetivo del tratamiento, tener una alta sensibilidad y especificidad, ser reproducible, ser económico y tener características pronósticas, predictivas y farmacodinámicas.¹⁹ La evaluación y el manejo del asma está cambiando desde el punto de vista que es una enfermedad heterogénea en su presentación clínica, fisiopatología subyacente, curso y respuesta a la terapia.¹⁹ Se han estudiado varios biomarcadores relacionados con el asma, pero solo unos pocos

están disponibles para la práctica clínica diaria. El estándar de oro para determinar el mecanismo fisiopatológico subyacente de la enfermedad es la obtención de tejido pulmonar por broncoscopia o biopsia, la cual no es solo una tarea compleja, sino que conlleva un riesgo significativo. El analizar a un paciente con varios de los biomarcadores conjuntamente puede ser de mayor relevancia que si se utiliza uno solo (cuadro 3).^{17,19}

Cuadro 3. Características de los biomarcadores de asma grave			
Biomarcador	Niveles	Ventajas	Limitaciones
<ul style="list-style-type: none"> Eosinófilos en esputo 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 % 	<ul style="list-style-type: none"> Indica fenotipo inflamatorio. Predice la respuesta a CEI y a inhibidores de IL-5. 	<ul style="list-style-type: none"> Semiinvasivo. Se requiere entrenamiento y centro especializado. No se logra obtener de todos los pacientes.
<ul style="list-style-type: none"> Eosinófilos en sangre [células/μL] 	<ul style="list-style-type: none"> Bajo: < 150 Medio: 159-399 Alto: > 400 	<ul style="list-style-type: none"> Indica fenotipo inflamatorio. Predice exacerbaciones y pobre control. Requiere poco esfuerzo del paciente, es mínimamente invasivo, fácilmente medible. Correlaciona con lo esperado en esputo. Predice respuesta a bloqueadores de IgE, IL-5, IL-4R. Niveles bajos pueden traducir las propiedades farmacodinámicas de la respuesta a corticosteroides o bloqueadores de IL-5. 	<ul style="list-style-type: none"> Cortes de medición muy variables, interpacientes e interdías. Los valores son afectados por peso, exposición alérgica, esteroides e infecciones (principalmente parasitarias). Niveles altos no son específicos para asma (también se encuentran elevados en rinitis alérgica, reacciones medicamentosas, etcétera).
<ul style="list-style-type: none"> FeNO (ppb) 	<ul style="list-style-type: none"> Bajo: < 25 Medio: 26-49 Alto: > 50 	<ul style="list-style-type: none"> No invasivo. Requiere poco esfuerzo por parte del paciente, fácil de coleccionar. Predice exacerbaciones y pobre control. Predice la respuesta a corticosteroides y bloqueadores de IgE e IL-13. 	<ul style="list-style-type: none"> Los valores son afectados por la edad, peso, sexo, tabaquismo e infecciones respiratorias. Requiere equipo especializado (costoso).
<ul style="list-style-type: none"> IgE total (UI) 	<ul style="list-style-type: none"> Bajo: < 30 Medio: 31-149 Alto: > 150 	<ul style="list-style-type: none"> Fácil de medir. Identifica asma de fenotipo alérgico (se prefiere que la IgE sea específica a alérgeno). Identifica a pacientes candidatos a bloqueadores de IgE. 	<ul style="list-style-type: none"> Los valores son afectados por la edad. Los niveles no predicen respuesta a terapias biológicas. No se obtienen datos farmacodinámicos. Las elevaciones no son específicas para asma (también se encuentra elevada en dermatitis atópica, aspergilosis alérgica broncopulmonar, etcétera).

CEI = corticosteroide inhalado, IL = interleucina, FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico, IgE = inmunoglobulina E. Adaptación de la referencia 19.

Endotipo del asma grave

El entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos del asma grave se ha desarrollado a medida que se alcanza una mejor comprensión de los mecanismos inmunológicos del asma.²⁰ Actualmente se reconoce la clasificación endotípica basada en el estudio de la inflamometría, es decir, la cuantificación de biomarcadores que participan en la respuesta inflamatoria de la vía respiratoria ante un daño o agresión. Actualmente se reconoce que tanto los linfocitos T cooperadores tipo 2 (Th2) como las células linfoides innatas tipo 2 y los eosinófilos secretan citocinas como interleucinas (IL)-4, IL-5 y IL-13, las cuales forman el patrón de respuesta tipo 2 (T2). La sensibilización inmunológica permite el reconocimiento de agentes extraños que invaden el epitelio respiratorio.²¹ Ante la exposición a alérgenos, las células dendríticas procesan y presentan fragmentos de estos a los linfocitos Th2 que tienen receptores específicos para reconocerlos. La presencia de IL-4 en el microambiente, liberada por las células dendríticas o por algunas otras células vecinas, ayuda a la diferenciación de los linfocitos Th0 hacia Th2. Estas células Th2 producen IL-4, IL-5 e IL-13, induciendo a que las células B produzcan inmunoglobulina E (IgE) específica para el alérgeno. La unión de la IgE a los receptores de alta afinidad (FcεRI) de células cebadas y de basófilos desencadena la degranulación de estos, liberando histamina, prostaglandina D2 y leucotrienos. Las células cebadas también producen citocinas (IL-3, IL-4, IL-5, IL-9) que amplifican la cascada alérgica al aumentar la infiltración de eosinófilos, la contracción del músculo liso y la remodelación de las vías respiratorias (figura 1).^{20,22}

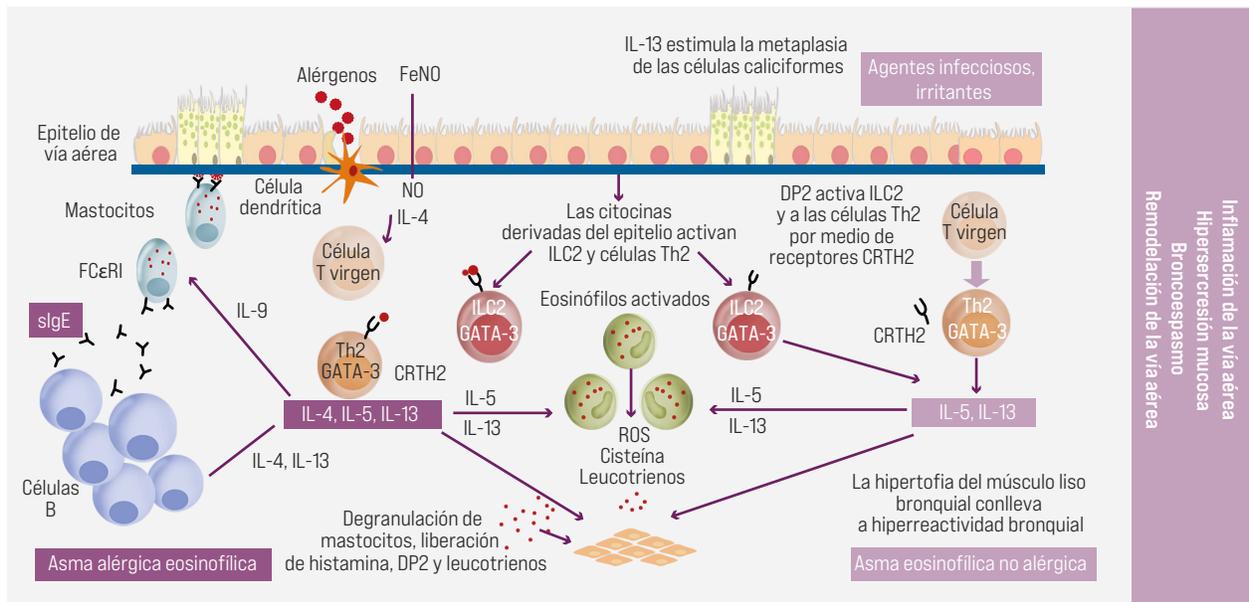


Figura 1. Respuesta T2 (eosinofílica) alérgica y no alérgica. Los alérgenos desencadenan la producción de IL-4 y una cascada alérgica que conduce a la producción de IgE por células B activadas y como efecto final la degranulación de mastocitos. La inflamación T2 no alérgica, se basa en la producción de IL-5 e IL-13 por parte de las células linfoides innatas tipo 2 y Th2. La respuesta T2 alérgica y no alérgica, conducen a hipertrofia bronquial del músculo liso y metaplasia de células globulares, que causan broncoespasmo, hipersecreción mucosa y remodelación de las vías respiratorias, que aumenta con la cronicidad del asma. CRTH2 = molécula homóloga del receptor quimioatrayente expresada en células TH2, FcεRI = receptor de IgE de alta afinidad, GATA = guanina-adenina-timina-adenina (factor de transcripción), IL = interleucina, ROS = especies activas de oxígeno. DP2 = receptor de prostanooides D 2, ILC2 = células linfoides innatas de tipo 2, LTD = leucotrieno D, LTE = leucotrieno E, NO = óxido nítrico, PGD₂ = prostaglandina D2, sIgE = inmunoglobulina E específica, Th2 = células T cooperadoras tipo 2, Treg = célula T reguladora, TSLP = linfopoyetina estromal tímica. Adaptación de la referencia 22.

La respuesta T2 se clasifica a su vez en respuesta T2 alta, T2 baja o no T2. El endotipo T2 alto abarca varios subtipos tanto en niños como en adultos. Dado que la mayoría de los tratamientos biológicos emergentes están dirigidos hacia las citocinas de la respuesta T2, delinearemos sus principales características tanto en el contexto de salud, como en el del asma (cuadro 4).²²

Cuadro 4. Productos celulares de la respuesta T2 en el asma		
Producto celular	Condición fisiológica funcional	Condición fisiopatológica en asma
IL-25 ^{37,38}	<ul style="list-style-type: none"> Alarmina. Inhibe la producción de IL-12. Reduce la inflamación mediada por células T cooperadoras tipo 1. Inhibe la respuesta inmune Th17 al reducir la producción de IL-23. 	<ul style="list-style-type: none"> Se activa por vía de los MAPKp38, JNK. Acumulación de coestimuladores inducibles de células T tipo 1 y 2. Activa Th0 para diferenciarse a Th2. Activa a las ILC2 para aumentar IL-4, IL-5 e IL-13, para activar la respuesta inmune T2. Aumenta la eotaxina para aumentar el reclutamiento de eosinófilos, agravando la respuesta inflamatoria. Aumenta la producción de moco, el depósito extracelular de colágeno, la hiperplasia de músculo liso y la angiogénesis, que lleva a remodelación de la vía aérea.
IL-32 ³⁹	<ul style="list-style-type: none"> Funciones intra y extracelulares (activación y muerte celular). Propiedades angiogénicas. Necesaria para la diferenciación de monocitos y macrófagos. 	<ul style="list-style-type: none"> Activa o inhibe citocinas inflamatorias (dependiendo de la subunidad de IL-32 que se active). Aumenta de acuerdo con la severidad del asma. La presencia de IL-32γ se correlaciona negativamente con FEV1 y positivamente con la tasa de exacerbación anual.
IL-36 γ ^{40,41,42}	<ul style="list-style-type: none"> Reparación de la mucosa gastrointestinal (acción sobre los fibroblastos gastrointestinales). Defensa contra el virus de la influenza (aumenta la supervivencia de macrófagos alveolares durante la infección). 	<ul style="list-style-type: none"> Promueve la liberación de citocinas proinflamatorias. Aumento de hiperactividad. Aumento del flujo de neutrófilos. Aumento de la producción de moco.
IL-33 ^{42,43}	<ul style="list-style-type: none"> Alarmina. Represor de actividad transcripcional. Inducción de la inflamación Th2 de tejidos mucosos. Factor de maduración de células dendríticas en médula ósea. Promoción de la liberación de citocinas proinflamatorias. Expresión de integrinas en basófilos y eosinófilos. Inductor de células linfoides innatas. 	<ul style="list-style-type: none"> Induce la expresión de citocinas Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13) que conlleva a la secreción de IgE, IgA y eosinofilia.
TSLP ^{42,44}	<ul style="list-style-type: none"> Linfopoyetina (actúa en la maduración tímica). Actúa sobre las células dendríticas promoviendo la respuesta Th2. Promueve la activación de ILC2 y mastocitos. Estimula terminaciones nerviosas sensoriales para provocar síntomas de prurito. 	<ul style="list-style-type: none"> Actúa sobre monocitos, células dendríticas, células T, mastocitos y células B, las cuales promueven el desarrollo de la respuesta Th2 inflamatoria. Cooperan con IL-25 e IL-33 en la respuesta proinflamatoria Th2.

Continúa en la siguiente página...

...Viene de la página anterior

Producto celular	Condición fisiológica funcional	Condición fisiopatológica en asma
IL-13 ^{42,45,46}	<ul style="list-style-type: none"> Secretada por células Th2, mastocitos, basófilos, eosinófilos y células <i>natural killer</i>. Promueve la supervivencia de mastocitos y basófilos. Regula la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase II y del receptor de IgE de baja afinidad de células B. Inducción de grupos de diferenciación 11b, 11c, 18 y 29. Inducción del receptor de IgE de baja afinidad y complejo mayor de histocompatibilidad clase II de monocitos. Activa eosinófilos. Activa mastocitos. Participa en el reclutamiento y supervivencia de los eosinófilos. Participa en la defensa contra infecciones parasitarias. Inhibe la expresión de citocinas inflamatorias (IL-15, factor de necrosis tumoral α, IL-8 e IL-6). 	<ul style="list-style-type: none"> Induce la expresión de IgE. Promueve el cambio de IgG4 a IgE. Generación de quimioatrayentes eosinofílicos. Maduración de células globo productoras de moco. Producción de proteínas de la matriz extracelular. Diferenciación de microfibriloblastos. Aumento de la contractilidad de músculo liso en respuesta a agonistas colinérgicos. Estimula la secreción de periostina, proteína de la matriz celular que activa a los fibroblastos.
IL-4 ^{42,47}	<ul style="list-style-type: none"> Secretada por células Th2, ILC 2, basófilos, mastocitos, eosinófilos. Induce la diferenciación de células Th2. Sobrerregulación del complejo mayor de histocompatibilidad clase II y del receptor de IgE de baja afinidad de células B. Factor de supervivencia para células B y T. Previene apoptosis de células T. Respuesta inmune a helmintos y otros parásitos extracelulares. Induce el cambio de clase de células B a IgE. Participa en la adhesión e inflamación tisular. 	<ul style="list-style-type: none"> Produce molécula de adhesión celular vascular 1, lo que permite la migración de linfocitos T, monocitos, basófilos y eosinófilos al sitio de inflamación. Inhibe la apoptosis de eosinófilos. Induce la quimiotaxis eosinofílica. Activación de los eosinófilos a través del aumento de la expresión de eotaxina. Direcciona la diferenciación de células Th0 a Th2, las cuales secretan IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13.
IL-5 ^{42,45}	<ul style="list-style-type: none"> Producida por células Th2 CD4, mastocitos, eosinófilos y basófilos. Promueve la diferenciación y función mieloide de la médula ósea. Promueve la eosinofiloipoyesis (medular y local). Promueve la diferenciación, reclutamiento, supervivencia y degranulación de eosinófilos. Aumenta la capacidad de adhesión de eosinófilos (eotaxina). Participa en la remodelación y cicatrización de heridas. Posible papel antitumoral en etapa temprana de la vigilancia inmunológica inducida por un carcinógeno, por el contrario de las últimas etapas donde favorece el crecimiento tumoral por su papel en el aumento de la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular 1 [angiogénesis tumoral]. 	<ul style="list-style-type: none"> Producida por Th2 tras exposición a aeroalérgenos. Producida por células <i>natural killer</i>, mastocitos, células T, y eosinófilos. Permite la comunicación entre eosinófilos y mastocitos (la llamada "unidad efectora alérgica"). Poderosa citocina proinflamatoria responsable de la maduración, proliferación, activación y migración de los eosinófilos. Involucrada en la fisiopatología del asma eosinofílica no alérgica.

Continúa en la siguiente página...

...Viene de la página anterior

Producto celular	Condición fisiológica funcional	Condición fisiopatológica en asma
IL-17 ⁴⁹	<ul style="list-style-type: none"> IL-17A-IL-23 son controladores críticos en autoinmunidad producida por células CD8+ (Tc17) y linfocitos innatos que incluyen γ, $\gamma\delta$T, células <i>natural killer</i>, células linfoides innatas del grupo 3 (ILC3) y células Th17 (14-26). 	<ul style="list-style-type: none"> IL-17 e IL-17E pueden inducir a las células estructurales pulmonares al secretar citocinas proinflamatorias (por ejemplo, factor de necrosis tumoral, IL-1β, factor estimulante de colonias de granulocitos e IL-6) y quimiocinas (por ejemplo, oncogén regulado por crecimiento-α e IL-8), lo que desencadena la infiltración de neutrófilos. La producción elevada se correlaciona con un aumento de la infiltración de neutrófilos, la producción de quimiocinas IL-8 y el grado de hiperactividad de las vías respiratorias (IL-27).
sIgE ^{50,51,52,53}	<ul style="list-style-type: none"> Media la hipersensibilidad tipo I (anafilaxia local y sistémica). Participa en la respuesta antiparasitaria. Unión a receptores de alta afinidad (de mastocitos y basófilos) y a los de baja afinidad (eosinófilos) para activar su degranulación, producción eicosanoide y producción de citocinas generadas por células plasmáticas a través del cambio de IgM a IgE o de IgM a IgG1 y después a IgE. 	<ul style="list-style-type: none"> La activación de receptores de alta y baja afinidad produce las siguientes respuestas: <ul style="list-style-type: none"> Inmediatas: liberación de histamina, factor de necrosis tumoral α, proteasas, heparina. Después de varios minutos: liberación de mediadores lipídicos, PGD2, PAF, LTC4, LTE4, que provocan broncoconstricción y dificultad respiratoria. Después de varias horas: liberación de citocinas IL-3, IL-5, IL-13 y de quimiocinas que causan aumento en la producción de moco y reclutamiento eosinofílico.
IL-3 ^{42,54}	<ul style="list-style-type: none"> Factor de crecimiento hematopoyético. Producida por las células T activadas, células epiteliales pulmonares. Comparte una cadena receptora común con IL-5. Promueve la activación y diferenciación de mastocitos, basófilos y eosinófilos (en conjunto con IL-5 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos). Promueve la diferenciación de células dendríticas (células de Langerhans). Mejora la respuesta de IL-2 que induce la proliferación y diferenciación de células B. Mejora la capacidad de captación antigénica. Promueve la función fagocítica de macrófagos. 	<ul style="list-style-type: none"> Sinergia en la señalización con IL-5, lo que promueve el desarrollo y el reclutamiento de eosinófilos independientemente de IL-5 (en los sitios de inflamación alérgica).

Continúa en la siguiente página ...

...Viene de la página anterior

Producto celular	Condición fisiológica funcional	Condición fisiopatológica en asma
IL-9 ³⁹	<ul style="list-style-type: none"> Factor de crecimiento de células T y mastocitos. Defensa antihelmintos. Producida por células Th2 e ILC2. Inhibe citocinas de la respuesta por células T cooperadoras tipo 1. Promueve proliferación de células T CD8+ y mastocitos. 	<ul style="list-style-type: none"> Promueve la proliferación de mastocitos, y la producción de moco por parte de las células bronquiales epiteliales. Promueve la producción de IgE por parte de las células B

Los leucocitos, granulares y no granulares responden ante la irritación del epitelio respiratorio por aeroalérgenos, postsensibilización, desencadenando una respuesta alérgica (cascada alérgica/hipersensibilidad tipo I). Los quimioatrayentes (interleucinas) y productos efectoros (IgE) han sido ampliamente estudiados por su participación en mecanismos de defensa. Se describen las principales características fisiológicas en estado de salud y en condiciones fisiopatológicas en el asma. Ig = inmunoglobulina, IL = interleucina, ILC2 = células linfoides innatas tipo 2, JNK = cinasas c-Jun N-terminal, MAPKp38 = inhibidores de las proteincinasas activadas por mitógeno P38, MC = mastocito, sIgE = inmunoglobulina E específica, Th17 = linfocitos T ayudadores tipo 17, Th2 = células T cooperadoras tipo 2, TSLP = linfopoyetina estromal tímica. Adaptación de la referencia 22.

Clasificación del asma de acuerdo con el análisis por conglomerados

Como se mencionó, el asma es una enfermedad heterogénea con diferencias interindividuales e intergrupales. Diversos grupos en el mundo reportan análisis de conglomerados para perfilar adecuadamente a un paciente. Este enfoque agrupa a pacientes con características similares predominantes entre sí, por lo tanto, se requieren grandes cohortes para este análisis. Las variables más discriminatorias en la mayoría de estos análisis han sido la combinación de edad de inicio del asma, si el mecanismo es alérgico o no y la representación inflamométrica a través de la medición de la cuenta de eosinófilos. Uno de los análisis más aceptados es el análisis del Severe Asthma Research Program, que proporciona un buen punto de partida para abordar la heterogeneidad del asma grave en la práctica diaria. En este estudio se encontraron concurrentemente elevaciones de la cuenta de eosinófilos y neutrófilos en pacientes con asma más grave, aunque dentro de su clasificación por fenotipo, no encontraron mayor diferencia entre los grupos clínicos 4 y 5. Otro grupo de análisis dentro del mismo estudio tuvo como objetivo conciliar el fenotipo clínico con biomarcadores incorporando la cuenta de eosinófilos en sangre y la cuenta de granulocitos en esputo, demostrando también heterogeneidad de patrones celulares inflamatorios dentro de los grupos clínicos sin distinción clara entre los grupos graves. Un tercer análisis de conglomerados, que incorporó variables inflamatorias de lavados bronquioalveolares, identificó grupos de pacientes con asma grave alérgica de inicio temprano que clínicamente se superponen con los resultados publicados anteriormente pero que mostraron una relación con el aumento de óxido nítrico exhalado y cuenta elevada de eosinófilos de lavado bronquioalveolar, logrando un perfilamiento para este grupo de pacientes.²³

Características del asma grave de acuerdo con el fenotipo y el endotipo

La identificación de endotipos inflamatorios ha presentado un enfoque que podría correlacionar las vías moleculares fisiopatológicas (endotipo) y se le considera un componente central en el algoritmo de decisión terapéutica. Con la descripción de los fenotipos y los biomarcadores existentes se cuenta con una clasificación enfocada en las respuestas T2 y no T2 (cuadro 5).²⁴

Cuadro 5. Endotipos y fenotipos del asma					
Endotipo	Fenotipo	Características clínicas	Mecanismos moleculares	Biomarcadores	Historia natural
T2 alto	Alérgico	Bien definido, inicio temprano, sensible a esteroides.	Sensibilización alérgica.	Cuenta de eosinófilos en sangre/esputo, IgE alérgeno específico en suero, FeNo alto, IgE total alta.	Identificable y tratable, función pulmonar preservada.
	Inicio tardío	Concomitante con CRwNP, resistente a esteroides.	Enterotoxina de <i>Staphylococcus aureus</i> .	Cuenta de eosinófilos sangre/esputo, FeNo alto.	Grave desde el inicio, exacerbaciones más frecuentes.
	AERD	Inicio en la etapa adulta.	Desregulación del metabolismo del ácido araquidónico.	Cuenta de eosinófilos en sangre y esputo, LTE4 urinario.	Grave desde el inicio, exacerbaciones más frecuentes.
No T2	No alérgico	Inicio en la etapa adulta, paucigranulocítico o neutrofílico.	NLRP3/IL-1 β , alteración de la expresión de micro-RNA, Th17.	Cuenta inducida de neutrófilos en esputo, MMP-9 en BAL.	Curso variable de la función pulmonar.
	Fumadores	Adultos mayores.	Estrés oxidativo, Th2 alta/Th2 baja (mixta).	Cuenta inducida de neutrófilos en esputo.	Exacerbaciones más frecuentes, función pulmonar disminuida.
	Relacionado con obesidad	Sexo femenino.	Estrés oxidativo, neutrófilos, activación incrementada de la respuesta inmune innata.	IL-6 sérica.	Síntomas severos, función pulmonar preservada.
	Mayores	Inicio de presentación en > 50 a > 65 años.	Inmunosenescencia, inflamación Th1/Th17.	Cuenta inducida de neutrófilos en esputo.	Resistente a esteroides.

AERD = enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina; CRwNP = rinosinusitis crónica con pólipos; FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico; ppb = partes por billón. Adaptación de la referencia 24.

Asma grave predominantemente alérgica y eosinofílica

El fenotipo alérgico es el más frecuente dentro del endotipo T2 alto, se caracteriza por iniciar en la niñez y por tener mecanismos moleculares relacionados con sensibilización alérgica. Los biomarcadores que se han encontrado relacionados con este endotipo son la cuenta de eosinófilos en sangre o esputo, niveles séricos de IgE específica para aeroalérgenos, niveles altos de la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), y niveles séricos altos de IgE total.²⁴ Si bien la IgE está involucrada en la respuesta temprana de la respuesta alérgica, la eosinofilia puede considerarse una consecuencia de todo el proceso de la cascada alérgica; además, la eosinofilia puede presentarse también por mecanismos en los que no participen los linfocitos Th2 y la IgE, sino la activación de otras células como las linfoides innatas T2. Por ello, es importante realizar la diferenciación entre asma grave alérgica con cuentas altas de eosinófilos o asma grave alérgica con cuentas bajas de eosinófilos, o asma grave no alérgica con cuentas altas de eosinófilos. La clasificación compuesta de fenotipo y endotipo permite hacer la diferenciación entre asma grave predominantemente alérgica y asma grave predominantemente eosinofílica (cuadro 6).^{17,24,25}

Cuadro 6. Diferencias entre asma grave alérgica y asma grave eosinofílica

Hallazgos clínicos y biomarcadores que pueden ser usados para diferenciar entre asma grave alérgica y asma grave eosinofílica T2-alta		
	A Asma predominantemente alérgica	B Asma predominantemente eosinofílica
1	Asma de inicio temprano	Asma de inicio tardío
2	SPT/RAST+ con alergias clínicamente significativas [#]	SPT/RAST- o + con alergias no clínicamente significativas
3	IgE > 100 UI/mL ⁻¹	IgE < 100 UI/mL ⁻¹
4	Rinitis alérgica	Poliposis nasal
5	FeNO alto (20–50 ppb)	FeNO Muy alto (> 50 ppb)
6	Cuenta de eosinófilos basales < 300 células/μL ⁻¹	Cuenta de eosinófilos basales > 300 células/μL ^{-1*}

*Verificar el número de características relevantes del paciente por columna. Si un paciente tiene más características de la columna A o B, es más probable que tenga asma con predominio alérgico o eosinofílico, respectivamente. Si el paciente comparte características de ambas columnas, es más probable que sufra asma eosinofílica superpuesta con asma alérgica. FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico, IgE = inmunoglobulina E, ppb = partes por billón, RAST = prueba de radioalergoabsorbencia, SPT = prueba de punción cutánea. Adaptado de las referencias 17 y 25.

Opciones terapéuticas en el asma grave

En la práctica clínica diaria, el tratamiento del asma grave no controlada es un desafío para el médico tratante. El tratamiento de este tipo de pacientes debe iniciar con la evaluación de comorbilidades, exposición a alérgenos u otros agentes nocivos, así como la adherencia y el uso adecuado del tratamiento actual. A la mayoría de estos pacientes ya se les administran dosis altas de CEI/agonista beta 2 de acción prolongada solos o en combinación, y algunos pacientes también con antagonista muscarínico de acción larga (tiotropio).¹⁷ Debido a la existencia de nuevas estrategias terapéuticas y la heterogeneidad de la enfermedad, se necesita un enfoque terapéutico para seleccionar la mejor opción para cada paciente (figura 2).²⁶

Se ha demostrado la presencia de células del endotipo T2 en lavados bronquioalveolares de pacientes atópicos con asma; sin embargo, análisis posteriores demostraron que se podrían proponer al menos dos endotipos diferentes de acuerdo con el grado de respuesta, ya sea T2 alto o T2 bajo. El asma alérgica (o atópica) representa el endotipo más frecuente de asma: representa al menos 60 % de los casos, mientras que el fenotipo eosinofílico no atópico, alrededor del 25 a 30 % de los casos.²⁷ Dado lo anterior, el primer paso en esta categorización es diferenciar el endotipo T2 alto o T2 bajo y caracterizar el fenotipo alérgico del no alérgico. Pautas actuales recomiendan la utilización de anti-IgE para el fenotipo predominantemente alérgico y terapia anti-IL-5 para el fenotipo predominantemente eosinofílico.²⁸ Alrededor del 50 % de ambos endotipos comparten algunas características como la cuenta de eosinófilos, por lo que se presenta síndrome de “superposición”.^{29,30}

Papel de la IgE en la fase aguda y crónica de la respuesta alérgica

La IgE se caracteriza por inducir respuestas patológicas extremadamente rápidas y por actuar como un amplificador inmunológico altamente sensible. Además, se ha confirmado que los niveles de IgE aumentan en pacientes afectados por atopía y que existe

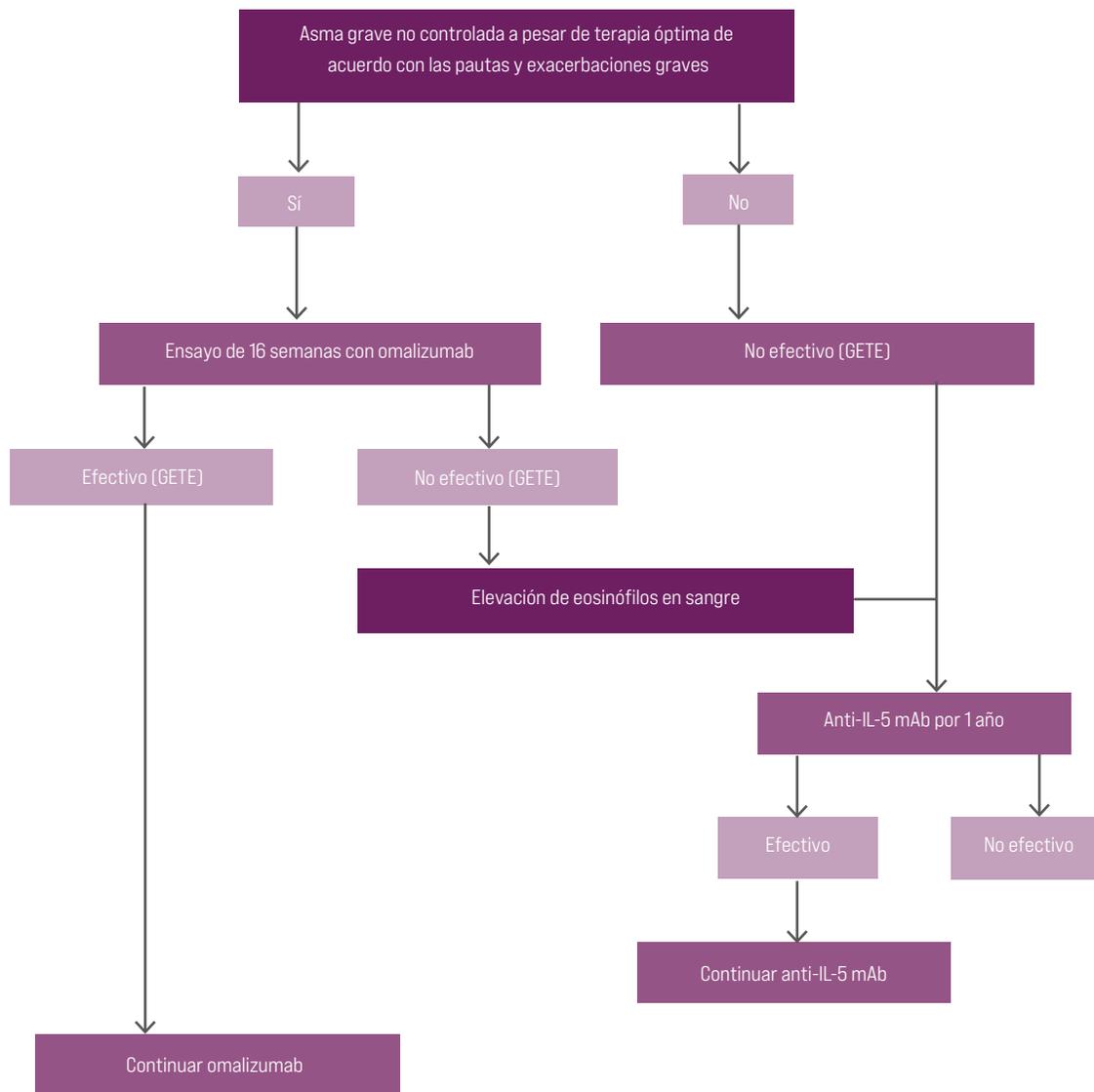


Figura 2. Algoritmo terapéutico en pacientes con asma grave de predominio alérgico superpuesta con asma eosinofílica. GETE = Global Evaluation of Treatment Effectiveness, IL = interleucina, mAb = anticuerpo monoclonal. Tomado de la referencia 26.

un vínculo crítico en su papel de reconocimiento del antígeno y las funciones efectoras de células cebadas y basófilos en mucosa cutánea y respiratoria ante exposiciones ambientales.³¹ Los mecanismos inmunológicos implicados en las enfermedades alérgicas se pueden dividir en dos fases principales que son la sensibilización (fase temprana) y la memoria/efectora (fase tardía). Durante la sensibilización, los alérgenos que invaden barreras epiteliales (intestino, piel, vías respiratorias), son reconocidos por las células dendríticas residentes en estos espacios anatómicos, los procesan y presentan a los linfocitos Th2 para que produzcan citocinas T2 que ayuden a los linfocitos B a producir IgE específica para el alérgeno. Estas moléculas de IgE se unen al FcεRI en células cebadas y en basófilos. Con la internalización del antígeno, desencadenando la respuesta alérgica. La producción de citocinas y de IgE. En esta etapa, los pacientes no presentan síntomas

clínicos, pero reaccionarán ante nueva exposición a los alérgenos. La expansión clonal de células B que secretarán IgE es una característica importante de esta fase. Ante una segunda exposición, se activa la fase efectora de la respuesta alérgica (hipersensibilidad tipo 1), la cual inicia cuando el alérgeno se encuentra con la IgE unida a sus FcεRI en basófilos y células cebadas ya sensibilizados, liberando mediadores químicos preformados como la histamina y la triptasa. También hay síntesis nueva de mediadores lipídicos como las prostaglandinas, leucotrienos y factor activador de plaquetas, así como las citocinas (IL-5, IL-4, IL-13, IL-6), que ahora en conjunto son responsables de los síntomas de una respuesta aguda sintomática³² (figuras 3 y cuadro 7)

Blanco terapéutico del asma grave predominantemente alérgica

Puede indicarse que la IgE participa en las fases temprana y tardía de la respuesta alérgica en el asma. Esta propiedad la coloca como un blanco terapéutico altamente funcional. La estrategia en la selección del bloqueo en el asma alérgica se basa en la identificación del mecanismo fisiopatológico en la vía aérea. Por ejemplo, se podría considerar que la IgE es la causa del asma alérgica, mientras que la eosinofílica es una consecuencia de todo el proceso. Como resultado de que la IgE influya en el funcionamiento de varias células inmunológicas y en la pared broncoalveolar, se especifica que la IgE es el principal responsable no solo de la fase aguda de la respuesta alérgica, sino también en la tardía (los eosinófilos son las células efectoras al final del proceso). Generalmente se acepta que en los tipos de asma con cuentas altas de eosinófilos (con frecuencia tipos no alérgicos), la estrategia anti-IL-5 podría considerarse como la primera opción de tratamiento.³³

Mecanismo de acción de omalizumab, agente bloqueador de IgE

Se considera que la IgE desempeña un papel clave en la patogénesis del asma alérgica y el nivel de IgE circulante a alérgenos inhalables comunes es un factor de riesgo importante para ingresos de urgencia al hospital en los pacientes alérgicos con asma. La IgE específica de alérgenos se une a FcεRI en células cebadas y basófilos para inducir una reacción alérgica a través de la liberación de una amplia gama de mediadores inflamatorios como la histamina, la triptasa y los metabolitos del ácido araquidónico. Los FcεRI también se expresan en otras células inflamatorias, incluidas las células dendríticas, monocitos y eosinófilos. El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante de la inmunoglobulina G1 que se une al dominio Cε3 de la porción Fc del anticuerpo IgE, con una afinidad nanomolar elevada ($K_D \pm 7 \times 10^{-9}$ M). Al formar complejos con anticuerpos IgE circulantes, reduce los niveles de IgE libre y evita la unión de la IgE a los receptores de alta afinidad en las células cebadas y basófilos, así como la posterior liberación de mediadores inflamatorios inducidos por la exposición a alérgenos; también disminuye la baja expresión de receptores en células cebadas, basófilos y eosinófilos. Cabe señalar que no bloquea a la IgE que ya se ha unido a los receptores FcεRI (figura 4).^{32,33,34}

Ensayos clínicos y eficacia del bloqueo de IgE

La disponibilidad de un bloqueador de IgE está presente en más de 90 países desde hace 18 años. Ya que la IgE desempeña un papel central en la cascada alérgica, al bloquear los FcεRI de células cebadas, basófilos y células dendríticas inhibe las respuestas de los mediadores y productos de estos, reduciendo los niveles de múltiples biomarcadores,

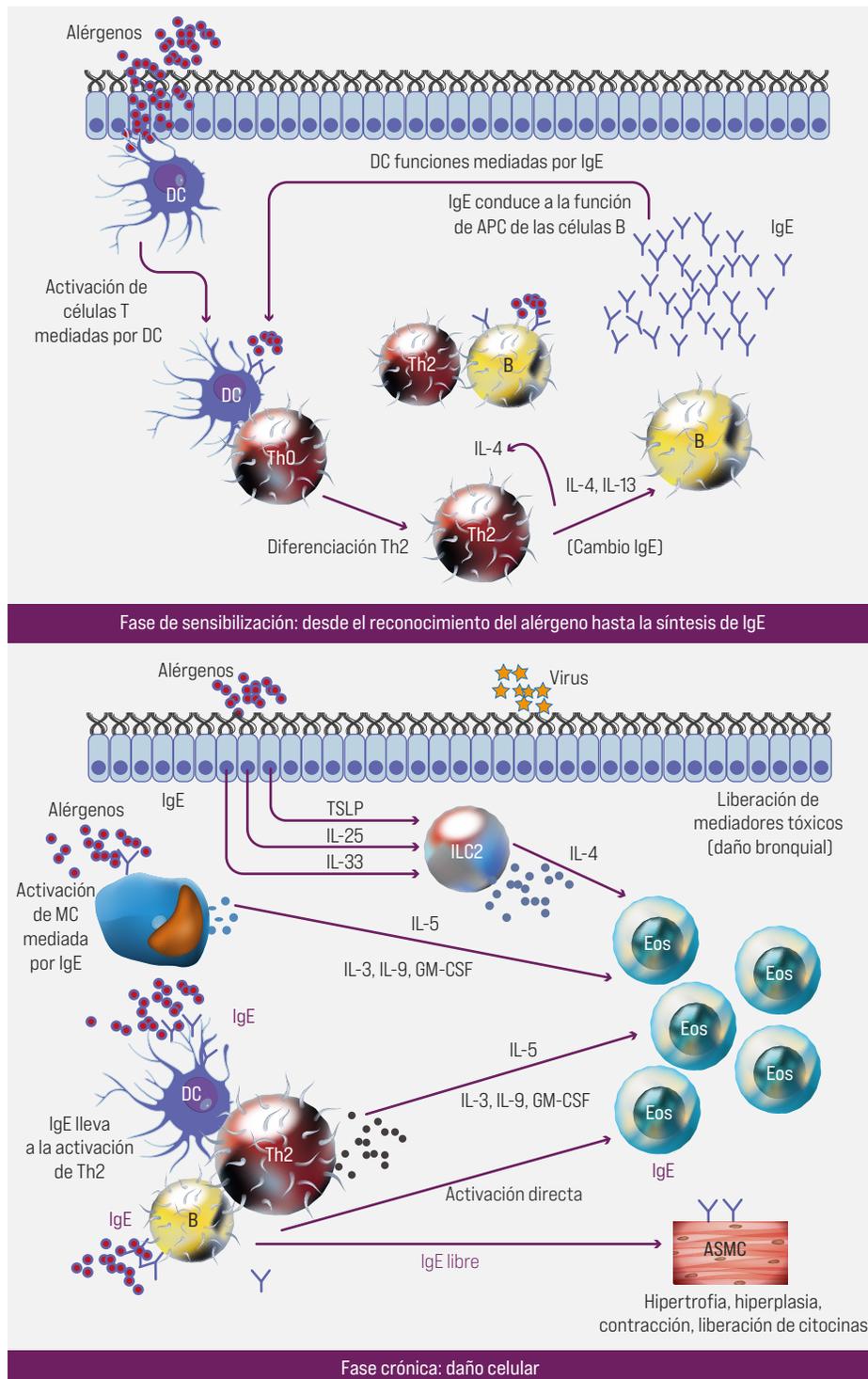


Figura 3. Papel de la IgE en la fase aguda y crónica de la respuesta alérgica. Componentes celulares y vías involucradas de la patogénesis del asma alérgica en las fases aguda (sensibilización) y crónica (daño celular). DC = célula dendrítica, IgE = inmunoglobulina E, APC= célula presentadora de antígeno, IL = interleucina, TSLP = linfopoyetina estromal tímica, GM-CSF = factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, ASMC = célula del músculo liso de las vías aéreas, MC = mastocito, Th2 = células T cooperadoras tipo 2. Adaptado de las referencias 26 y 73.

Cuadro 7. Efectos de la IgE sobre la función de eosinófilos

Vía FcεRI	Vía FcεRII
<ul style="list-style-type: none"> • Activación y degranulación • Liberación de peroxidasa eosinofílica 	<ul style="list-style-type: none"> • Expresión de integrinas (incremento de la migración tisular) y aumento de su supervivencia • Liberación de factor de necrosis tumoral α

FcεRI = receptor de IgE de alta afinidad; FcεRII = receptor de IgE de baja afinidad. Adaptado de la referencia 27.

tanto en la fase de sensibilización como en la fase efectora (figuras 5a y 5b). Las observaciones generales de los estudios evaluados a lo largo de más de 18 años se listan a continuación:^{35,36,37,38,39,40,41}

- Disminución de la cuenta de eosinófilos tanto periféricos como de la submucosa nasal.
- Disminución de los niveles de IL-2, IL-4, IL-5, IL-13 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos.
- Disminución de la respuesta de linfocitos B y T.
- Disminución de las concentraciones de FeNO.
- El bloqueo de IgE puede ser utilizado independientemente del estatus eosinofílico,^{42,43} siendo también eficaz en pacientes con asma grave predominantemente alérgica con altas cuentas de eosinófilos.^{44,45}
- Disminución de las exacerbaciones,⁴⁴ hospitalizaciones,^{38, 42} y uso de CEO.^{46,47}
- Prevención de las exacerbaciones estacionales fomentadas por rinovirus.^{48,49}
- Aumento en el control de síntomas^{42,49} y de indicadores de calidad de vida.^{42,49,50,51} tanto en adultos como en niños.^{49,52}

Identificación del paciente candidato al uso de omalizumab

Los biomarcadores patognomónicos individuales son limitados en asma, pero sus usos combinados resultan muy valiosos para el clínico. En el estudio EXTRA,⁵³ realizado en pacientes de 12 a 75 años con diagnóstico de asma grave predominantemente alérgica que fueron evaluados durante un año, se utilizaron la combinación de fenotipos y endotipos. La observación fue que la combinación de antecedentes de exacerbaciones frecuentes, disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo, presencia de IgE sérica total dentro del rango de dosificación (30 a 700 UI/mL en adolescentes o adultos y 30 a 1300 UI/mL en niños de seis a 12 años), IgE específica positiva para uno o más alérgenos, aumento de FeNO y aumento de eosinófilos en sangre se asocian con mayor probabilidad de respuesta al bloqueo de IgE. Además, el aumento persistente de eosinófilos durante la terapia o un aumento de FeNO después del tratamiento con omalizumab pueden predecir la necesidad de continuar con el tratamiento anti-IgE (cuadro 8).²⁶

Experiencia en el mundo real del uso de omalizumab en el asma grave

Tras dieciocho años de experiencia con omalizumab, se han recabado varios estudios de experiencia en el mundo real,⁵⁴ en los cuales se encontró que omalizumab reduce significativamente la tasa de exacerbaciones^{55,56,57,58} y que previene exacerbaciones

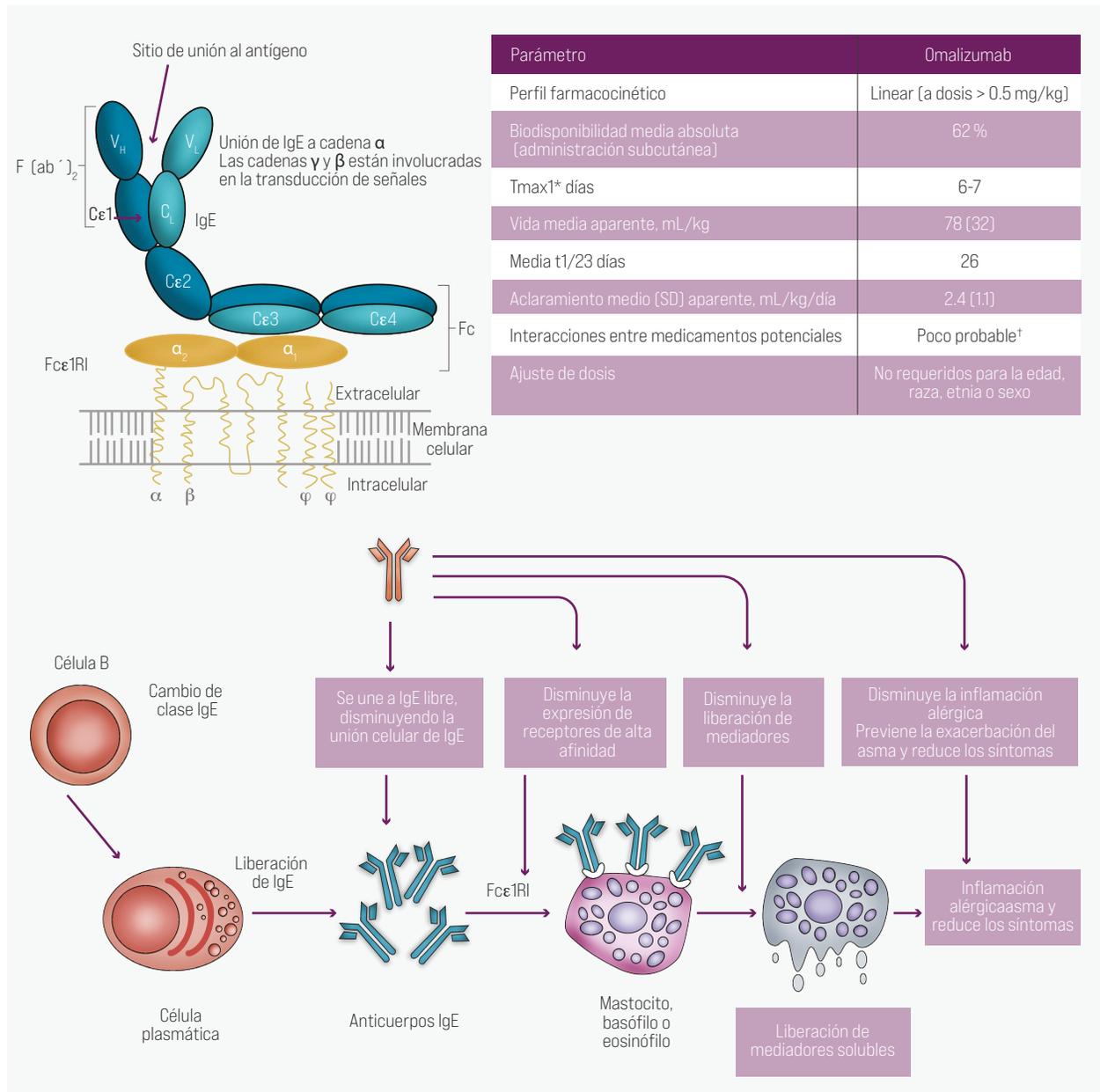


Figura 4. Mecanismo de acción de omalizumab en el asma alérgica. Adaptado de las referencias 32, 33 y 34. *Después de una dosis única. †El aclaramiento de omalizumab no involucra enzimas hepáticas del citocromo P450, bombas de expulsión o de unión a proteínas. FcεRI = receptor de IgE de alta afinidad, Fc = fragmento cristalizante, IgE = inmunoglobulina E, SC = subcutáneo, SD = desviación estándar, Tmax1 = tiempo hasta la concentración sérica máxima, t1/2 = vida media de eliminación, Vd = volumen de distribución.

clínicamente significativas en más del 80 % de los pacientes.⁵⁹ Mejora el control del asma^{55,56,57,59,60} con control de síntomas diarios, disminuye la limitación de actividades^{59,60} y el uso de medicamentos de rescate.^{56,57,59,61} También se ha reportado beneficio en la utilización de recursos en salud, incluidas visitas al servicio de urgencias y hospitalizaciones,^{57,58,61} función pulmonar (volumen espiratorio forzado en el primer

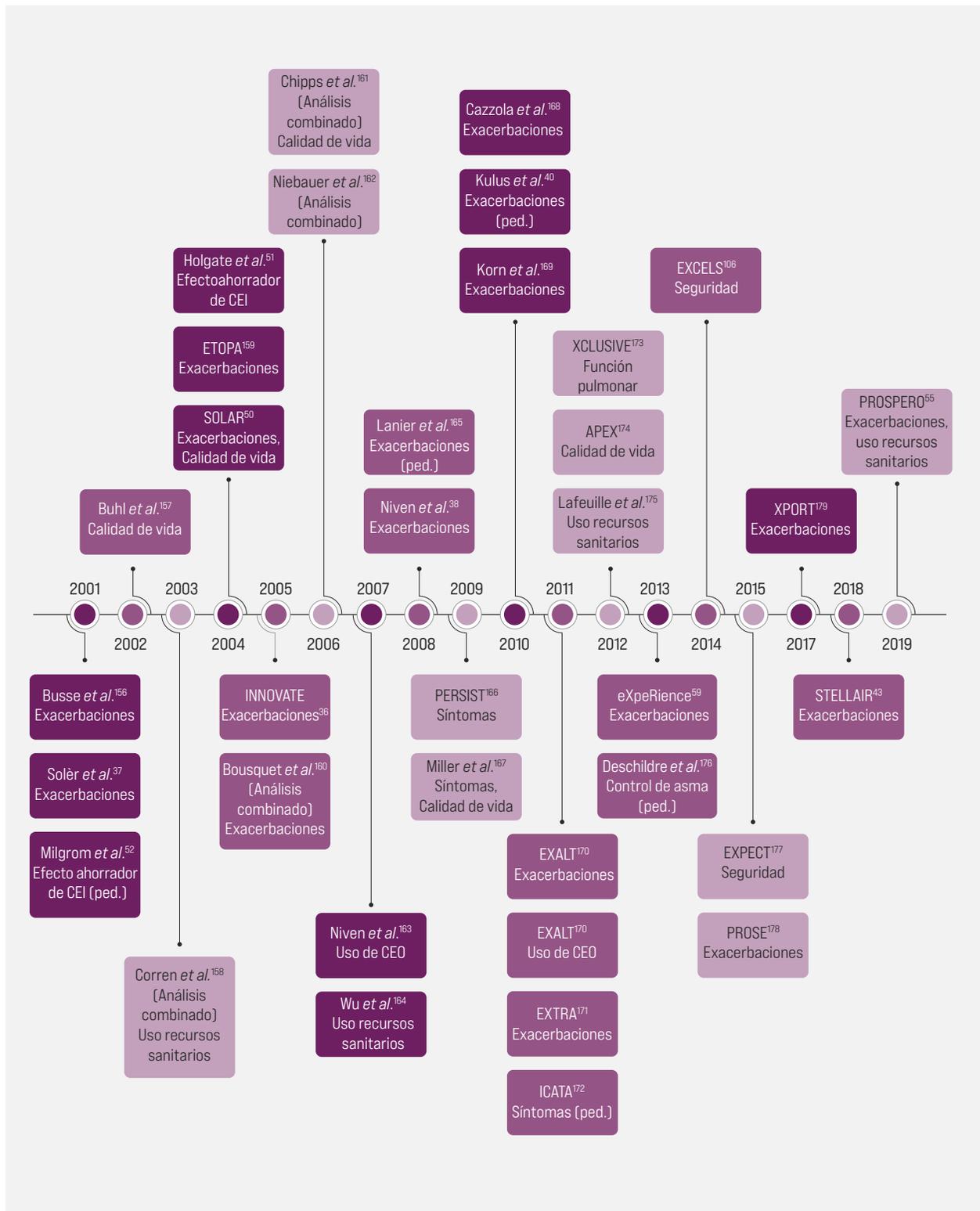


Figura 5a. Evaluación clínica de omalizumab en el tratamiento del asma grave predominantemente alérgica. Los nombres de los estudios, sus autores y el objetivo principal de cada uno fueron provistos por Novartis. CEI = corticosteroide inhalado, CEO = corticosteroide oral.

segundo)^{57,58,61} y reducción en el uso de CEO.^{57,59} Por otro lado, esta experiencia se amplía en los pacientes pediátricos, en quienes se ha demostrado reducción de la tasa de exacerbaciones, uso de CEO, mejoramiento de la función pulmonar, control sintomático y mejoramiento de los indicadores de la calidad de vida.^{62,63,64}



Figura 5b. Resumen de los resultados de la evidencia clínica. Información obtenida de referencias 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41 y 160. CEO = corticosteroide oral. RR = riesgo relativo, IC = intervalo de confianza.

Cuadro 8. Perfil del paciente con mayor probabilidad de respuesta a omalizumab

- Fenotipo atópico.
- Endotipo tipo 2 alto (predominantemente alérgico).
- Edad de 6 años en adelante.
- Con asma descontrolada a pesar de dosis altas con corticosteroides orales o inhalados.
- Múltiples exacerbaciones graves documentadas, a pesar de las altas dosis diarias más LABA.
- Con una prueba cutánea positiva o una prueba *in vitro* positiva con presencia de IgE específica a aeroalérgenos perennes con relación clínica entre los síntomas y la exposición.
- Volumen espiratorio forzado en el primer segundo < 80 % (adolescentes y adultos de acuerdo con el valor esperado)
- FeNO \geq 20 en adultos y niños .
- Presencia de IgE específica para alérgenos perennes.
- Cuentas de eosinófilos > 260/mL.
- Incremento de la periostina (de poco acceso para todos los pacientes) .
- Asma grave de predominio alérgico/eosinofílico (superpuesta). Se dispone de escasa o nula información respecto a los comparadores directos con un bloqueador de IL-5, pudiendo utilizarse un bloqueador de IgE o un bloqueador de IL-5, como tratamiento de primera línea. La decisión de cambio se debe realizar posterior a las 16 semanas de evaluación, valorando el conteo de eosinófilos.

LABA = agonista beta 2 de acción prolongada, FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico, IgE = inmunoglobulina E. Adaptación de la referencia 26.

Resultados clínicos de omalizumab en el asma grave

Omalizumab reduce, sin llegar al agotamiento, la cuenta alta de eosinófilos de pacientes con asma grave predominantemente eosinofílica, tanto en sangre periférica como en esputo.⁶⁵ En un análisis retrospectivo en adolescentes con asma grave predominantemente alérgica, se registró mejoría estadísticamente significativa en la función pulmonar después de 12 meses de tratamiento con omalizumab, tanto en pacientes con un recuento alto de eosinófilos (\geq 300 células/ μ L) *versus* con recuento bajo de eosinófilos (< 300 células/ μ L).⁴⁵ Estos datos se confirmarían en el estudio STELLAIR⁴³ y en un estudio retrospectivo de experiencia en el mundo real de 12 meses de duración,⁵⁸ en los que se observó que la respuesta a omalizumab no dependió de los valores de eosinófilos en sangre. Hallazgos similares se registraron en PROSPERO (estudio prospectivo de 48 semanas), en el cual la respuesta a omalizumab no dependió de los niveles de eosinófilos en sangre o de los niveles de FeNO,⁵⁵ lo que respalda el uso de omalizumab en pacientes con respuesta T2 baja y diagnóstico de asma grave predominantemente alérgica. Investigaciones recientes han demostrado que los eosinófilos son capaces de desarrollar rápidamente la captura e inactivación de virus; por lo tanto, los tratamientos que no agotan completamente los niveles de eosinófilos pueden ser de mayor beneficio.⁶⁶

Omalizumab en la modificación y prevención de múltiples morbilidades

Las células dendríticas tienen un papel crítico en el inicio de todo el proceso inflamatorio secundario a la exposición a alérgenos.⁶⁷ Omalizumab regula la expresión de Fc ϵ RI en células dendríticas *in vitro* a la baja,⁶⁸ lo que puede prevenir la respuesta alérgica desde

el inicio de la enfermedad. En estudios *in vitro* se ha observado que cuando la IgE se une a su FcεRI en las células dendríticas plasmacitoides, estas son incapaces de inducir a las células T reguladoras; sin embargo, esta función es restablecida cuando se agrega omalizumab a los cultivos.⁶⁹ Omalizumab también previene la remodelación del músculo liso de las vías aéreas, inducida por la IgE en suero,⁷⁰ que se observa por el depósito de colágeno y fibronectina. Nuevamente, la preincubación de cultivos *in vitro* con omalizumab en estos experimentos previno de estos efectos y no tuvo efecto en el suero de donantes sanos o pacientes no alérgicos con asma. Esta protección se observa a nivel macroscópico mediante estudios de imagen por tomografía computarizada de pacientes con asma grave alérgica y mediante observaciones histopatológicas, las cuales demostraron que omalizumab disminuye el grosor de la pared de las vías respiratorias^{71,72} y se correlaciona con una disminución de la cuenta de eosinófilos en esputo, traducidos en una mejora de la función pulmonar.⁷¹

Las comorbilidades asociadas al asma pueden influir en el descontrol, la gravedad y la respuesta terapéutica de los pacientes

El fenotipo alérgico del asma a menudo coexiste con otras afecciones, principalmente de naturaleza alérgica, y comparten un mecanismo fisiopatológico subyacente en común mediado por IgE,⁷³ entre estas se incluyen rinitis alérgica, rinoconjuntivitis, dermatitis atópica,^{74,75} queratoconjuntivitis primaveral,⁷³ poliposis nasal (PN),^{76,77} alergias alimentarias^{78,79} y aspergilosis broncopulmonar alérgica.⁸⁰ Estudios del asma con fenotipo alérgico han demostrado que las multimorbilidades pueden ser factores de riesgo de exacerbaciones frecuentes, mal control de la enfermedad y disminución de la calidad de vida;^{81,82} así, las directrices demandan que el manejo de las enfermedades copresentes sea uno de los pilares para el enfoque terapéutico sistemático del asma.^{81,82,83,84,85} La evidencia demuestra que el uso de omalizumab en pacientes con asma y rinitis alérgica/rinoconjuntivitis comórbida,^{50,86,87,88,89,90} queratoconjuntivitis estacional,^{91,92,93} PN,^{94,95,96} dermatitis atópica,^{97,98} aspergilosis broncopulmonar alérgica,⁹⁹ o alergia a alimentos, aumenta la tolerabilidad de la inmunoterapia oral en este tipo de pacientes, lo que permite una mayor escalada de la dosis.^{100,101,102}

Perfil de seguridad de omalizumab

Además de los reportes durante el desarrollo de los estudios clínicos y de los estudios de evidencia en el mundo real, omalizumab tiene un perfil de seguridad bien establecido y ha sido utilizado ampliamente en poblaciones de adultos,^{55,57,59,62} niños⁶² y mujeres embarazadas.¹⁰³ La base de datos de omalizumab reúne experiencia de seguridad de más de 7500 pacientes, la mayoría de los cuales tienen el diagnóstico de asma alérgica (> 5000 tratados con omalizumab).¹⁰⁴

Las frecuencias de eventos adversos fueron similares entre los grupos de control de omalizumab. La mayoría de los eventos adversos fueron de leves a moderados y de corta duración, con una incidencia de 1.3 %, y causaron la interrupción del estudio con omalizumab (en 1.5 % del grupo que no lo recibía). Los principales efectos adversos fueron reacciones en el sitio de inyección (45 % para omalizumab y 43 % para el grupo placebo). En ensayos controlados, aleatorizados, doble ciego de grupos que recibieron omalizumab o placebo, no se encontró asociación con riesgo de malignidad.¹⁰⁵ Resultados del estudio EXCELS (Evaluating Clinical Effectiveness and Long-term Safety in Patients with Moderate-to-Severe Asthma) sugieren que la terapia con omalizumab

no está asociada a un mayor riesgo de malignidad.¹⁰⁶ Este estudio incluyó a 7836 pacientes durante cinco años y fue diseñado para evaluar específicamente el desarrollo de neoplasias malignas. Por otro lado, de 250 mujeres con asma expuestas a omalizumab durante el embarazo, no hubo evidencia de un mayor riesgo de anomalías congénitas mayores en comparación con una cohorte no expuesta con asma grave alérgica.¹⁰³ Este hallazgo permitió que la Unión Europea otorgara la autorización del uso de omalizumab en pacientes con asma grave alérgica durante el embarazo por razones clínicamente necesarias.⁵⁴

Impacto en la calidad de vida

Se ha observado que el omalizumab tiene un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes con los diagnósticos de PN, asma grave predominantemente alérgica, urticaria crónica espontánea (UCE), rinitis alérgica y alergia alimentaria (AA):

- PN: causa una morbilidad significativa, incluida la pérdida o reducción del sentido del olfato, rinorrea, obstrucción nasal y goteo posnasal. Numerosos pacientes sufren ansiedad y depresión.^{107,108,109} El porcentaje de adultos afectados por esta condición es aproximadamente del 2 a 4 %.^{110,111,112}
- Asma grave predominantemente alérgica: las exacerbaciones son recurrentes, reducen la calidad de vida, el fenotipo alérgico es el más común y afecta a aproximadamente al 60 % de los pacientes adultos y 87 % de los pacientes pediátricos con asma grave.^{113,114,115}
- UCE: las ronchas en la piel son algunas veces dolorosas y pruriginosas, lo que puede afectar importantemente la calidad de vida de los pacientes.¹¹⁶ La prevalencia mundial estimada es del 0.5 al 1 %.¹¹⁷
- Rinitis alérgica: tiene un efecto considerable en la calidad de vida y puede tener consecuencias significativas si no se trata.¹¹⁸ Afecta a entre 15 y 25 % de la población a nivel mundial.¹¹⁹
- AA: puede tener un impacto emocional, social y financiero significativo, tanto en los pacientes como en sus familias.¹²⁰ Se ve afectada del 1 al 10 % de la población occidental.^{121,122}

Además, se ha observado que estas comorbilidades a menudo se encuentran asociadas en un mismo paciente.^{73,76,77,118,123,124,125,126}

IgE media la fisiopatología de PN, asma aguda grave, UCE, rinitis alérgica y AA

- PN: la IgE dirigida contra la enterotoxina de *Staphylococcus aureus* facilita la respuesta T2 eosinofílica.¹²⁷
- Asma grave predominantemente alérgica: el entrecruzamiento de la IgE unida a sus receptores en células cebadas, basófilos, eosinófilos y células dendríticas, produce sensibilización aguda y daño inflamatorio crónico.²⁷
- UCE: la unión de anticuerpos y autoantígenos/autoanticuerpos a receptores en las células cebadas produce la liberación de mediadores químicos que causan ronchas pruriginosas y angioedema.¹²⁸
- Rinitis alérgica: la unión de IgE a sus receptores en células cebadas y basófilos resulta en la liberación de mediadores químicos que irritan las terminaciones nerviosas de la mucosa nasal.¹²⁹

- AA: las proteínas de algunos alimentos son confundidas como patógenos, causando una respuesta alérgica con la liberación de mediadores preformados en células cebadas y basófilos hacia la circulación.¹³⁰

Omalizumab en las patologías alérgicas mediadas por la activación de receptores a IgE de células cebadas y basófilos

Omalizumab como anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE fue aprobado en 2005 para el tratamiento de asma moderada a grave (Estados Unidos) y asma grave (Europa) de pacientes no controlados con dosis altas de CEI/agonista beta 2 de acción prolongada.⁵⁴ En 2014 también recibió la aprobación para UCE sintomática (Estados Unidos) resistente al tratamiento con antihistamínicos H1, siendo el único biológico aprobado para esta indicación.¹³¹ En PN, la IgE local en la mucosa está presente ya sea por la activación de mecanismos alérgicos o no alérgicos. La invasión microbiana puede desencadenar la producción local de IgE; además, se han encontrado anticuerpos IgE contra las enterotoxinas de *Staphylococcus aureus*.¹³² En UCE, los mecanismos potenciales incluyen la reducción de la capacidad de liberación de mediadores químicos de las células cebadas, la reversión de la basopenia y la mejora de la función del receptor de IgE en basófilos, así como la reducción de la actividad de los anticuerpos IgG anti-IgE.¹³³

Eficacia y seguridad de omalizumab en otras patologías alérgicas

La IgE desempeña un papel regulatorio de las respuestas alérgicas, su eficacia y seguridad se siguen explorando en varios estudios clínicos de otras patologías.⁷³

- PN: omalizumab mostró tolerancia y no se han identificado problemas de seguridad en adultos (ensayo clínico POLYP-1), entre las dos y 24 semanas.^{134,135} También fue asociado a beneficios estadísticamente significativos *versus* placebo en términos de congestión nasal, calidad de vida relacionada con la salud y sensibilidad olfatoria.¹³⁶
- Asma alérgica grave: como ya se comentó, la evidencia se ha reunido tanto de experiencia en el mundo real como en los registros de Periodic Safety Update Report del producto, reuniendo a aproximadamente un poco más de 1.3 millones de pacientes con asma.⁵⁴
- UCE: alrededor de siete estudios controlados aleatorizados muestran que la seguridad de omalizumab frente al placebo es muy similar;¹³⁷ de acuerdo con el Urticaria Activity Score, 72 % de los pacientes logran respuesta completa.¹³⁸
- Rinitis alérgica: la incidencia de eventos adversos es similar en varios estudios y metaanálisis, encontrando similitud en el reporte entre el uso de omalizumab y los grupos placebo.^{86,87,88,139,140,141,142,143,144,145} En la fase 3 de un estudio con rinitis alérgica estacional en Japón, omalizumab fue bien tolerado.¹⁴⁶
- AA: cinco ensayos clínicos aleatorizados^{100,101,147,148,149} y un estudio en mundo real no mostraron aumento del riesgo de seguridad entre el uso de omalizumab y el placebo.¹⁵⁰ Actualmente se está llevando a cabo la fase 3 del estudio OUT-MATCH en pacientes de dos a 55 años de edad, alérgicos al cacahuete y a dos o más alimentos;¹⁰¹ se espera que la primera etapa finalice en octubre de 2020 y que termine en el 2024.

Indicaciones de uso de omalizumab aprobadas en México¹⁵¹

- Pacientes con asma persistente de moderada a grave, mayores de seis años de edad que tienen una prueba cutánea positiva o reactividad *in vitro* a un aeroalérgeno perenne y cuyos síntomas no se controlan adecuadamente con dosis altas de corticosteroides inhalados (cuadros 9a y 9b).¹⁵⁰
- Pacientes con urticaria crónica espontánea, mayores de 12 años de edad, que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con antihistamínicos H1 (cuadros 9a y 9b).¹⁵⁰

Limitaciones para el uso de omalizumab¹⁵⁰

- Omalizumab no está indicado para el tratamiento de otras afecciones alérgicas y formas de urticaria o el alivio del broncoespasmo agudo.

Contraindicaciones y precauciones en el uso de omalizumab¹⁵⁰

- El omalizumab está contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad grave al producto o a cualquier ingrediente.
- Se observó anafilaxia en ensayos clínicos previos a la comercialización y en la fase posterior a la comercialización.
- La frecuencia de anafilaxia atribuida al uso de omalizumab se estimó en 0.1 % y al menos 0.2 % (basado en una exposición estimada de aproximadamente 57.300 pacientes desde junio de 2003 hasta diciembre de 2006), respectivamente.

Cuadro 9a. Uso, aplicación y conservación de omalizumab. Especificaciones de dosis e inyecciones subcutáneas

Dosis (mg)	Dosis de jeringa precargada y especificaciones de inyección subcutánea			Dosis de ampollita y especificaciones de inyección subcutánea		
	75 mg jeringa	150 mg jeringa*	Volumen total inyectado (mL)	Número de 150 mg de ampollita por dosis	Número de inyecciones	Volumen total inyectado (mL) [†]
75	1	0	0	1	1	0.6
150	0	1	1	1	1	1.2
225	1	1	1	2	2	1.8
300	0	2	2	2	2	2.4
375	1	2	2	3	3	3.0

*Todas las dosis en la tabla están aprobadas para su uso en pacientes con asma. Las dosis de 150 mg y 300 mg también están aprobadas para su uso en pacientes con urticaria crónica espontánea. Se dividen dosis de más de 150 mg entre más de un sitio de inyección para limitar las inyecciones, y que no excedan más de 150 mg por sitio.

[†]1.2 mL de volumen máximo por vial después de la reconstitución.

Los niveles totales de IgE se elevan durante el tratamiento y permanecen elevados hasta un año después de la interrupción del tratamiento.

La reevaluación de los niveles de IgE durante el tratamiento con omalizumab es innecesario y no puede usarse como guía para la determinación de la dosis.

La determinación de la dosis después de las interrupciones del tratamiento que duren menos de un año debe basarse en los niveles séricos de IgE obtenido en la determinación de dosis inicial.

Los niveles séricos totales de IgE se pueden volver a analizar para determinar la dosis si el tratamiento con omalizumab se ha interrumpido durante 1 año o más.

Las dosis deberían ajustarse para cambios significativos en el peso corporal de acuerdo con las tablas de dosificación. Adaptación de la referencia 150.

Cuadro 9b. Uso, aplicación y conservación de omalizumab. Dosis subcutánea cada 2 o 4 semanas* para pacientes con asma que inician con omalizumab

		Pacientes entre 6 y 12 años de edad									
		Peso corporal en libras									
Nivel sérico de IgE pretratamiento (IU/mL)	Frecuencia de dosis	44-55	> 55-66	> 66-88	> 86-110	> 110-132	> 132-154	> 154-176	> 176-198	> 198-276	> 276-330
		Peso corporal en kilogramos									
		20-25	> 25-30	> 30-40	> 40-50	> 50-60	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150
		Dosis (mg)									
300-100	Cada 4 semanas	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
> 100-200		150	150	150	300	300	300	300	300	225	300
> 200-300		150	150	225	300	300	300	225	225	300	375
> 300-400		225	225	300	225	225	225	300	300	Datos insuficientes para recomendar la dosis	
> 400-500		225	300	225	225	300	300	375	375		
> 500-600		300	300	225	300	300	300				
> 600-700		300	225	225	300	375	375				
> 700-800	Cada 2 semanas	225	225	300	375	Datos insuficientes para recomendar la dosis					
> 800-900		225	225	300	375						
> 900-1000		225	300	375							
> 1000-1100		225	300	375							
> 1100-1200		300	300								
> 1200-1300		300	375								
		Pacientes de 12 años en adelante									
		Peso corporal en libras									
Nivel sérico de IgE pretratamiento (IU/mL)	Frecuencia de dosis	66-132			> 132-154			> 154-198			> 198-330
		Peso corporal en kilogramos									
		30-60			> 60-70			> 70-90			> 90-150
		Dosis (mg)									
300-100	Cada 4 semanas	150			150			150			300
> 100-200		300			300			300			225
> 200-300		300			225			225			300
> 300-400	Cada 2 semanas	225			225			300			Datos insuficientes para recomendar la dosis
> 400-500		300			300			375			
> 500-600		300			375						
> 600-700		375									

En pacientes de 6 a 12 años cuyo nivel de IgE total en suero o peso corporal previo al tratamiento está fuera de los límites de la tabla de dosificación (< 30 o > 300 UI/mL y < 44 o > 330 lb, respectivamente), no hay datos suficientes para recomendar una dosis.

En pacientes ≥ 12 años cuyo nivel de IgE total en suero o peso corporal previo al tratamiento está fuera de los límites de la tabla de dosificación (< 30 o > 700 UI/mL y < 66 o > 330 lb, respectivamente), no hay datos suficientes para recomendar una dosis.

La dosificación es cada dos o cuatro semanas. El nivel de IgE total en suero previo al tratamiento del paciente (UI/mL) y el peso corporal (lb o kg) deben determinar la dosis (mg) y la frecuencia de dosificación. Se debe consultar las tablas de dosificación para conocer la dosis adecuada. Adaptación de la referencia 150. IgE = inmunoglobulina E.

Monitoreo de la respuesta a omalizumab

La evidencia de más de 6000 pacientes con asma moderada o grave predominantemente alérgica, con periodos de tratamiento que van de seis meses a cinco años, encuentran en común mejoras significativas de acuerdo a parámetros clínicos.⁶¹ Después de establecer el diagnóstico de asma grave alérgica, considerando específicamente estudios en mundo real, se ha descrito que bajos niveles de volumen espiratorio forzado en el primer segundo y altos niveles de IL-13 en el sobrenadante de esputo serían uno de los mejores respondedores a omalizumab. Los pacientes con altos niveles basales de IgE con alta cuenta de eosinófilos podrían experimentar una respuesta tardía y podrían beneficiarse de un tratamiento más prolongado antes de ser caracterizados como no respondedores.^{153,154} La medición de la resistencia de la vía aérea podría ser también un parámetro adicional para controlar la respuesta al tratamiento.¹⁵⁴ En pacientes con obstrucción reversible de la vía aérea, con altas dosis de CEO y comorbilidades asociadas (rinitis alérgica, pólipos nasales) se observó mejor respuesta en los pacientes con FeNO de 30.5 ppb y 305 eosinófilos/ μ L (cuadro 10).¹⁵⁵

Cuadro 10. Información importante de seguridad

Neoplasias malignas	Se observaron neoplasias malignas en 20 de 4127 (0.5 %) pacientes tratados con omalizumab en comparación con 5 de 2236 (0.2 %) pacientes control en estudios clínicos de adultos y adolescentes (≥ 12 años) con asma y otros trastornos alérgicos. Las neoplasias malignas observadas fueron: mama, piel no melanoma, próstata, melanoma y parótida que se presentaron más de una vez, y otros cinco tipos que ocurrieron una vez cada uno. La mayoría de los pacientes fueron observados durante menos de un año. Se desconoce el impacto de una exposición prolongada o su uso en pacientes con mayor riesgo de malignidad (por ejemplo, ancianos, fumadores activos). Un estudio observacional posterior de 5 años en 5007 pacientes adolescentes y adultos tratados con omalizumab y 2829 no tratados con omalizumab con asma persistente moderada a grave y una reacción positiva de prueba cutánea o reactividad in vitro a un aeroalérgeno perenne, encontró que las tasas de incidencia de tumores malignos primarios (por 1000 pacientes/año) fueron similares en ambos grupos (12.3 vs 13.0, respectivamente). Las limitaciones del estudio incluyen el diseño del estudio observacional, el sesgo introducido al permitir la inscripción de pacientes previamente expuestos a omalizumab (88 %), la inscripción de pacientes (56 %), mientras que los antecedentes de cáncer o una condición premaligna fueron criterios de exclusión del estudio, y la tasa de interrupción del estudio (44 %) impidieron descartar definitivamente un riesgo de malignidad con omalizumab.
Suspensión de corticosterooides	No discontinuar abruptamente los corticosteroides inhalados o sistémicos cuando se inicia el uso de omalizumab en asma grave, la disminución gradual es lo recomendado bajo la supervisión médica.
Condiciones eosinofílicas	En casos raros, los pacientes con asma y tratamiento con omalizumab pueden presentar eosinofilia sistémica seria, son algunas presentaciones de vasculitis consistentes con un síndrome de Churg-Strauss. Estos eventos usualmente, pero no siempre están asociados con la reducción de la terapia con CEO. Se han presentado algunos casos de eosinofilia, rash vasculítico, empeoramiento de síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y neuropatías, sin embargo, no se han logrado establecer las condiciones subyacentes.
Fiebre, artralgias, erupciones cutáneas	Algunos pacientes, han experimentado síntomas que incluyen: artritis/artralgias, erupciones cutáneas, fiebre, y linfadenopatía uno a cinco días después de la primera o posteriores aplicaciones. Estos signos y síntomas han recurrido después de dosis adicionales en algunos pacientes. Debe suspender omalizumab si un paciente desarrolla estos signos y síntomas.

Continúa en la siguiente página ...

...Viene de la página anterior	
Parasitosis (infección por helmintos)	Se debe monitorear a los pacientes con alto riesgo de infección por geo helmintos mientras reciben tratamiento. No hay suficientes datos disponibles para determinar la duración del monitoreo requerido para las infecciones por geohelmintos después de suspender el tratamiento.
Pruebas de laboratorio	Pueden presentarse formación de complejos IgE, con aumento de los niveles séricos totales de IgE después de la y pueden permanecer elevados hasta un año después de la interrupción con omalizumab. No se deben usar los niveles de IgE total en suero obtenidos menos de un año después de la interrupción para reevaluar el régimen de dosificación para pacientes con asma, porque estos niveles pueden no reflejar los niveles de IgE libre en estado estacionario. En pacientes ≥ 12 años de edad, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) de cuatro estudios de asma controlados con placebo fueron: artralgia (8%), dolor (general) (7%), dolor en las piernas (4%), fatiga (3%), mareos (3%), fractura (2%), dolor en los brazos (2%), prurito (2%), dermatitis (2%) y dolor de oído (2%).
Reacciones en el sitio de la inyección	En adultos y adolescentes, las reacciones en el sitio de inyección de cualquier gravedad ocurrieron a una tasa del 45% en comparación con el 43% en pacientes tratados con placebo. Los tipos de reacciones en el lugar de la inyección incluyeron: hematomas, enrojecimiento, calor, ardor, picazón, formación de colmenas, dolor, induraciones, masa e inflamación. Se produjeron reacciones graves en el sitio de inyección en pacientes tratados en comparación con pacientes en el grupo placebo (12% frente a 9%, respectivamente).
Eventos cardiovasculares y cerebrovasculares	Se realizó un estudio observacional de cinco años en 5007 pacientes tratados con omalizumab y 2829 pacientes no tratados, ≥ 12 años de edad con asma persistente moderada a grave y una reacción positiva de prueba cutánea a un aeroalérgeno perenne para evaluar la seguridad a largo plazo de omalizumab, incluido el riesgo de malignidad. Ambas cohortes incluían a fumadores actuales (5%) o exfumadores (29%). Los pacientes tenían una edad media de 45 años y fueron seguidos durante una media de 3.7 años. Diagnosticados con asma grave (50%) y uso de omalizumab, en comparación con los pacientes no tratados con omalizumab (23%). Se observó una mayor tasa de incidencia (por 1000 años-paciente) de eventos adversos graves cardiovasculares y cerebrovasculares en pacientes tratados con omalizumab (13.4%) en comparación con los pacientes no tratados con omalizumab (8.1%). Se observaron aumentos en las tasas de ataque isquémico transitorio (0.7% frente a 0.1%), infarto de miocardio (2.1 frente a 0.8), hipertensión pulmonar (0.5 frente a 0), embolia pulmonar/trombosis venosa (3.2 frente a 1.5) y angina inestable (2.2 frente a 1.4), mientras que las tasas observadas para el accidente cerebrovascular isquémico y la muerte cardiovascular fueron similares entre ambas cohortes de estudio. Los resultados sugieren un mayor riesgo potencial de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares graves en pacientes tratados con omalizumab, sin embargo, el diseño del estudio observacional, la inclusión de pacientes previamente expuestos a omalizumab (88% durante una media de 8 meses), desequilibrios basales en los factores de riesgo cardiovascular entre los grupos de tratamiento, la incapacidad de ajustar los factores de riesgo no medidos y la alta tasa de interrupción del estudio (44%) limitan la capacidad de cuantificar la magnitud del riesgo.
Embarazo	Los datos son insuficientes para informar acerca de los riesgos asociados
Reporte de evento adverso	Debe informar qué le ocurrió a la persona que ingirió omalizumab (por ejemplo, si le dio tos) y muy importante el resultado del evento (permanece mal, se recuperó, empeoró) y para reportarlo debe describir: vía correo electrónico en farmaco.vigilanciamx@novartis.com o vía fax (55) 5628 6787. Ciudad de México, México

IgE = inmunoglobulina E. Tomada de la referencia 150.

Referencias

1. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of asthma in children and adults. *Front Pediatr.* 2019;7:246. DOI: 10.3389/fped.2019.00246
2. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy.* 2004;59(5):469-478. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x
3. To T, Stanojevic S, Moores G, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health.* 2012;12:204. DOI: 10.1186/1471-2458-12-204
4. 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.* 2011;127(2):355-360. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.037
5. Thien F, Beggs PJ, Csutoros D, Darvall J, Hew M, Davies JM, et al. The Melbourne epidemic thunderstorm asthma event 2016: an investigation of environmental triggers, effect on health services, and patient risk factors. *Lancet Planet Health.* 2018;2(6):e255-e263. DOI: 10.1016/S2542-5196(18)30120-7
6. Achakulwisut P, Brauer M, Hystad P, Anenberg SC. Global, national, and urban burdens of paediatric asthma incidence attributable to ambient NO₂ pollution: estimates from global datasets. *Lancet Planet Health.* 2019;3(4):e166-e178. DOI: 10.1016/S2542-5196(19)30046-4
7. Kim CK, Callaway Z, Gern JE. Viral infections and associated factors that promote acute exacerbations of asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10:12-17. DOI: 10.4168/aaair.2018.10.1.12
8. Custovic A, Belgrave D, Lin L, Bakhsoliani E, Telcian AG, Solari R, et al. Cytokine responses to rhinovirus and development of asthma, allergic sensitization, and respiratory infections during childhood. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(10):1265-1274. DOI: 10.1164/rccm.201708-17620C
9. Helby J, Nordestgaard BG, Benfield T, Bojesen SE. Asthma, other atopic conditions and risk of infections in 105 519 general population never and ever smokers. *J Intern Med.* 2017;282(3):254-267. DOI: 10.1111/joim.12635
10. Custovic A, Ainsworth J, Arshad H, et al. The Study Team for Early Life Asthma Research (STELAR) consortium 'Asthma e-lab': team science bringing data, methods and investigators together. *Thorax.* 2015;70(8):799-801. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-206781
11. Ebmeier S, Thayabaran D, Braithwaite I, Bénamara C, Weatherall M, Beasley R. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993-2012). *Lancet.* 2017;390(10098):935-945. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31448-4
12. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. EE. UU.: Global Initiative for Asthma; 2019.
13. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, 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. Errata en: *Eur Respir J.* 2014;43(4):1216. Corrección del autor en: *Eur Respir J.* 2018;52(1):1352020.
14. Rajan S, Gogtay NJ, Konwar M, Thatte UM. The global initiative for asthma guidelines (2019): change in the recommendation for the management of mild asthma based on the SYGMA-2 trial - A critical appraisal. *Lung India.* 2020;37(2):169-173. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_308_19
15. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(1):59-99. DOI: 10.1164/rccm.200801-060ST
16. Hekking PP, 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
17. Zervas E, Samitas K, Papaioannou AI, Bakakos P, Loukides S, Gaga M. An algorithmic approach for the treatment of severe uncontrolled asthma. *ERJ Open Res.* 2018;4(1):125-2017. DOI: 10.1183/23120541.00125-2017
18. Chung KF, Adcock IM. Precision medicine for the discovery of treatable mechanisms in severe asthma. *Allergy.* 2019;74(9):1649-1659. DOI: 10.1111/all.13771
19. Narendra D, Blixt J, Hanania NA. Immunological biomarkers in severe asthma. *Semin Immunol.* 2019;46:101332. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101332
20. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol.* 2015;16(1):45-56. DOI: 10.1038/ni.3049

21. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving concepts of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(6):660-668. DOI: 10.1164/rccm.201504-0763PP
22. Tan R, Liew MF, Lim HF, Leung BP, Fred-Wong WS. Promises and challenges of biologics for severe asthma. *Biochem Pharmacol.* 2020;179:114012. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114012
23. Fitzpatrick AM, Moore WC. Severe asthma phenotypes - how should they guide evaluation and treatment? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):901-908. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.05.015
24. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(2):219-233. DOI: 10.1007/s12016-018-8712-1
25. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, 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
26. Bousquet J, Brusselle G, Buhl R, Busse WW, Cruz AA, Domingo C, et al. Care pathways for the selection of a biologic in severe asthma. *Eur Respir J.* 2017;50(6):1701782. DOI: 10.1183/13993003.01782-2017
27. Matucci A, Vultaggio A, Maggi E, Kasujee I. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? *Respir Res.* 2018;19(1):113. DOI: 10.1186/s12931-018-0813-0
28. Oishi K, Matsunaga K. Three-step algorithm for biological therapy targeted IgE and IL-5 in severe asthma. *Immun Inflamm Dis.* 2018;6(3):374-376. DOI: 10.1002/iid3.233
29. Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, et al. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(1):37-42. DOI: 10.1016/j.anai.2015.10.027
30. Domingo C. Overlapping effects of new monoclonal antibodies for severe asthma. *Drugs.* 2017;77(16):1769-1787. DOI: 10.1007/s40265-017-0810-5
31. Yanagibashi T, Satoh M, Nagai Y, Koike M, Takatsu K. Allergic diseases: from bench to clinic - contribution of the discovery of interleukin-5. *Cytokine.* 2017;98:59-70. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.11.011
32. Thomson NC, Chaudhuri R. Omalizumab: clinical use for the management of asthma. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2012;6:27-40. DOI: 10.4137/CCRPM.S7793
33. Boushey HA. Experiences with monoclonal antibody therapy for allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(2 Suppl):S77-S83. DOI: 10.1067/mai.2001.116434
34. Plosker GL, Keam SJ. Omalizumab: a review of its use in the treatment of allergic asthma. *BioDrugs.* 2008;22(3):189-204. DOI: 10.2165/00063030-200822030-00005
35. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest.* 2011;139(1):28-35. DOI: 10.1378/chest.10-1194
36. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Ramos S, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005;60(3):309-316. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x
37. Solèr M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J.* 2001;1(2):254-261. DOI: 10.1183/09031936.01.00092101. Errata en: *Eur Respir J.* 2001;18(4):739-740.
38. Niven R, Chung KF, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Respir Med.* 2008;102(10):1371-1378. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.06.002
39. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy.* 2011;66(5):671-678. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02522.x
40. Kulus M, Hébert J, Garcia E, Fowler-Taylor A, Fernández-Vidaurre C, Blogg M. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(6):1285-1293. DOI: 10.1185/03007991003771338
41. Humbert M, Berger W, Rapatz G, Turk F. Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma. *Allergy.* 2008;63(5):592-596. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01654.x
42. Bousquet J, Rabe K, Humbert M, Chung KF, Berger W, Fox H, et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med.* 2007;101(7):1483-1492. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.01.011

43. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J*. 2018;51(5):1702523. DOI: 10.1183/13993003.02523-2017
44. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemni JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;154(9):573-582. DOI: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002. Errata en: *Ann Intern Med*. 2019;171(7):528.
45. Kavati A, Zhdanava M, Ortiz B, Lecocq J, Schiffman B, Pilon D, et al. Retrospective study on the association of biomarkers with real-world outcomes of omalizumab-treated patients with allergic asthma. *Clin Ther*. 2019;41(10):1956-1971. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.07.021
46. Siergiejko Z, Świebocka E, Smith N, Peckitt C, Leo H, Peachey G, et al. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(11):2223-2228. DOI: 10.1185/03007995.2011.620950
47. Molimard M, Buhl R, Niven R, Le Gros V, Thielen A, Thirlwell J, et al. Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data. *Respir Med*. 2010;104(9):1381-1385. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.06.001
48. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1005-1015. DOI: 10.1056/NEJMoa1009705
49. Teach SJ, Gill MA, Togias A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1476-1485. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.09.008
50. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*. 2004;59(7):709-717. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00550.x
51. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötval, Persson GB, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(4):632-638. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.1916.x
52. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics*. 2001;108(2):E36. DOI: 10.1542/peds.108.2.e36
53. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):804-811. DOI: 10.1164/rccm.201208-14140C
54. Annez I. Summary of product characteristics [En línea]. Países Bajos: European Medicines Agency; 2020.
55. Casale TB, Luskin AT, Busse W, Zeiger RS, Trzaskoma B, Yang M, et al. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: evidence from PROSPERO, a prospective real-world study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):156-164.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.04.043
56. Canonica GW, Rottoli P, Bucca C, Zappa MC, Michetti G, Macciocchi B, et al. Improvement of patient-reported outcomes in severe allergic asthma by omalizumab treatment: the real life observational PROXIMA study. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):33. DOI: 10.1186/s40413-018-0214-3
57. Bhutani M, Yang WH, Hébert J, de Takacs F, Stril JL. The real world effect of omalizumab add on therapy for patients with moderate to severe allergic asthma: the ASTERIX Observational study. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183869. DOI: 10.1371/journal.pone.0183869
58. Barnes N, Menzies-Gow A, Mansur AH, Specner D, Percival F, Radwan A, et al. Effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a retrospective UK real-world study. *J Asthma*. 2013;50(5):529-536. DOI: 10.3109/02770903.2013.790419
59. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, Georgiou P, Peachey G, Bruce J. The eXpeRIence registry: the "real-world" effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med*. 2013;107(8):1141-1151. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.04.017
60. Zazzali JL, Raimundo KP, Trzaskoma B, Rosén KE, Schatz M. Changes in asthma control, work productivity, and impairment with omalizumab: 5-year EXCELS study results. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(4):283-292. DOI: 10.2500/aap.2015.36.3849

61. MacDonald KM, Kavati A, Ortiz B, Alhossan A, Lee CS, Abraham I. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008-2018. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(5):553-569. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1574571
62. Deschildre A, Marguet C, Langlois C, Pin I, Rittié JL, Derelle J, et al. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma. *Eur Respir J.* 2015;46(3):856-859. DOI: 10.1183/09031936.00008115
63. Licari A, Castagnoli R, Denicolò C, Rossini L, Seminara M, Sacchi L, et al. Omalizumab in children with severe allergic asthma: the Italian real-life experience. *Curr Respir Med Rev.* 2017;13(1):36-42. DOI: 10.2174/1573398X13666170426094536
64. Sztafińska A, Jerzyńska J, Stelmach W, Woicka-Kolejwa K, Stelmach I. Quality of life in asthmatic children and their caregivers after two-year treatment with omalizumab, a real-life study. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017;34(5):439-447. DOI: 10.5114/ada.2017.71109
65. Busse WW, Humbert M, Haselkorn T, Ortiz B, Trzsaskoma BL, Stephenson P, et al. Effect of omalizumab on lung function and eosinophil levels in adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(2):190-196. DOI: 10.1016/j.anai.2019.11.016
66. Sabogal-Piñeros YS, Bal SM, Dijkhuis A, Majoor CF, Dierdorp BS, Dekker T, et al. Eosinophils capture viruses, a capacity that is defective in asthma. *Allergy.* 2019;74(10):1898-1909. DOI: 10.1111/all.13802
67. Hilvering B, Pavord ID. What goes up must come down: biomarkers and novel biologicals in severe asthma. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(7):1162-1169. DOI: 10.1111/cea.12500
68. Prussin C, Griffith DT, Boesel KM, Lin H, Foster B, Casale TB. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcεpsilonR1 expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(6):1147-1154. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.10.003
69. López-Abente J, Benito-Villalvilla C, Jaumont X, Pfister P, Tassinari P, Palomares O. Late breaking abstract - IgE-FcεR1 cross-linking impairs the capacity of plasmacytoid dendritic cells to induce in vitro functional regulatory T cells which can be restored by omalizumab. *Eur Respir J.* 2019;54:OA3803. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.OA3803
70. Roth M, Zhao F, Zhong J, Lardinois D, Tamm M. Serum IgE induced airway smooth muscle cell remodeling is independent of allergens and is prevented by omalizumab. *PLoS One.* 2015;10(9):e0136549. DOI: 10.1371/journal.pone.0136549
71. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration.* 2012;83(6):520-528. DOI: 10.1159/000334701
72. Riccio AM, Dal-Negro RW, Micheletto C, de Ferrari L, Folli C, Chiappori A, et al. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012;25(2):475-484. DOI: 10.1177/039463201202500217
73. Humbert M, Bousquet J, Bachert C, Palomares O, Pfister P, Kottakis I, et al. IgE-mediated multimorbidities in allergic asthma and the potential for omalizumab therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(5):1418-1429. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.030
74. Brito Rde C, da Silva GA, Motta ME, Brito MC. The association of rhinoconjunctivitis and asthma symptoms in adolescents. *Rev Port Pneumol.* 2009;15(4):613-628. DOI: 10.1016/S0873-2159(15)30160-4
75. Hong S, Son DK, Lim WR, Kim SH, Kim H, Kwon H, et al. The prevalence of atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinitis and the comorbidity of allergic diseases in children. *Environ Health Toxicol.* 2012;27:e2012006. DOI: 10.5620/eht.2012.27.e2012006
76. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. *Allergy Asthma Proc.* 1996;17(5):243-249. DOI: 10.2500/108854196778662255
77. Philpott CM, Erskine S, Hopkins C, Kumar N, Anari S, Kara N, Ray J, et al. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Respir Res.* 2018;19(1):129. DOI: 10.1186/s12931-018-0823-y
78. Hill DA, Grundmeier RW, Ram G, Spergel JM. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2016;16:133. DOI: 10.1186/s12887-016-0673-z
79. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, Jiang J, Blumenstock JA, Davis MM, et al. Prevalence and severity of food allergies among US adults. *JAMA Netw Open.* 2019;2(1):e185630. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5630

80. Heck S, Al-Shobash S, Rapp D, Omlor A, Bekhit A, Flaig M, et al. High probability of comorbidities in bronchial asthma in Germany. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2017;27(1):28. DOI: 10.1038/s41533-017-0026-x
81. Tay TR, Radhakrishna N, Hore-Lacy F, Smith C, Hoy R, Hew M, et al. Comorbidities in difficult asthma are independent risk factors for frequent exacerbations, poor control and diminished quality of life. *Respirology.* 2016;21(8):1384-1390. DOI: 10.1111/resp.12838
82. Jantunen J, Haahtela T, Salimäki J, et al. Multimorbidity in asthma, allergic conditions and COPD increase disease severity, drug use and costs: the Finnish pharmacy survey. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;179(4):273-280. DOI: 10.1159/000498861
83. Boulet LP, Boulay MÈ. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med.* 2011;5(3):377-393. DOI: 10.1586/ers.11.34
84. Colodenco D, Palomares O, Celis C, Kaplan A, Domingo C. Moving toward consensus on diagnosis and management of severe asthma in adults. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(3):387-399. DOI: 10.1080/03007995.2017.1380617
85. Ledford DK, Lockey RF. Asthma and comorbidities. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13(1):78-86. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32835c16b6
86. Adelroth E, Rak S, Haahtela T, Rosenhall L, Zetterstorm O, Byrne A, et al. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(2):253-259. DOI: 10.1067/mai.2000.108310
87. Casale TB, Condemni J, LaForce C, Nayak A, Rowe M, Watrous M, et al. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;286(23):2956-2967. DOI: 10.1001/jama.286.23.2956
88. Chervinsky P, Casale T, Townley R, Tripathy I, Hedgecock S, Shen H, et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91(2):160-167. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62171-0
89. Masieri S, Cavaliere C, Begvarfaj E, Rosati D, Minni A. Effects of omalizumab therapy on allergic rhinitis: a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(24):5249-5255.
90. Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, Sieder C, et al. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(2):271-279. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03121.x
91. Sanchez J, Ramirez R, Diez S, Sus S, Echenique A, Olivares M, et al. Omalizumab beyond asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2012;40(5):306-315. DOI: 10.1016/j.aller.2011.09.011
92. de Klerk TA, Sharma V, Arkwright PD, Biswas S. Severe vernal keratoconjunctivitis successfully treated with subcutaneous omalizumab. *J AAPOS.* 2013;17(3):305-306. DOI: 10.1016/j.jaapos.2012.12.153
93. Doan S, Amat F, Gabison E, Saf S, Cochereau I, Just J. Omalizumab in severe refractory vernal keratoconjunctivitis in children: case series and review of the literature. *Ophthalmol Ther.* 2017;6(1):195-206. DOI: 10.1007/s40123-016-0074-2
94. Gevaert P, Calus L, van Zele T, Blomme K, de Ruycck N, Bachert C, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):110-116.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.047
95. Vennera MC, Picado C, Mullaol J, Alobid I, Bernal-Sprekelsen M. Efficacy of omalizumab in the treatment of nasal polyps. *Thorax.* 2011;66(9):824-825. DOI: 10.1136/thx.2010.152835
96. Penn R, Mikula S. The role of anti-IgE immunoglobulin therapy in nasal polyposis: a pilot study. *Am J Rhinol.* 2007;21(4):428-432. DOI: 10.2500/ajr.2007.21.3060
97. Iyengar SR, Hoyte EG, Loza A, Bonaccorso S, Chiang D, Umetsu DT, et al. Immunologic effects of omalizumab in children with severe refractory atopic dermatitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;162(1):89-93. DOI: 10.1159/000350486
98. Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, Katz RM, Klaustermeyer WB. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc.* 2008;29(5):530-537. DOI: 10.2500/aap.2008.29.3160
99. Li JX, Fan LC, Li MH, Cao WJ, Xu JF. Beneficial effects of omalizumab therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis: a synthesis review of published literature. *Respir Med.* 2017;122:33-42. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.11.019

100. Andorf S, Purington N, Block WM, Long AJ, Tupa D, Brittain E, et al. Anti-IgE treatment with oral immunotherapy in multifood allergic participants: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(2):85-94. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30392-8
101. Wood RA, Kim JS, Lindblad R, Nadeau K, Henning AK, Dawson P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1103-1110.e11. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.10.005
102. Schneider LC, Rachid R, LeBovidge J, Blood E, Mittal M, Umetsu DT. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(6):1368-1374. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.09.046
103. Namazy JA, Blais L, Andrews EB, Scheuerle AE, Cabana MD, Thorp JM, et al. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(2):528-536.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.05.019
104. Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(6):788-797. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03214.x
105. Busse W, Buhl R, Fernandez-Vidaurre C, Blogg M, Zhu J, Eisner MD, et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):983-989.e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.033
106. Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, Guinan E, Eisner M, Bradley MS, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(3):560-567.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.007
107. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(4):565-572. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.04.012
108. Chung JH, Lee YJ, Kang TW, Kim KR, Jang DP, Kim IY, et al. Altered quality of life and psychological health (SCL-90-R) in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2015;124(8):663-670. DOI: 10.1177/0003489415576181
109. Fokkens W, Lund V, Mullol J; European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl.* 2007;20:1-136.
110. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melén I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skövde population-based study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003;112(7):625-629. DOI: 10.1177/000348940311200709
111. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012;50(23):3-298.
112. We J, Lee WH, Tan KL, Wee JH, Rhee CS, Lee CH, et al. Prevalence of nasal polyps and its risk factors: Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2011. *Am J Rhinol Allergy.* 2015;29(1):e24-e28. DOI: 10.2500/ajra.2015.29.4131
113. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J.* 2003;22(3):470-477. DOI: 10.1183/09031936.03.00261903
114. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(2):405-413. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.11.639
115. Haselkorn T, Borish L, Miller DP, Weiss ST, Wong DA. High prevalence of skin test positivity in severe or difficult-to-treat asthma. *J Asthma.* 2006;43(10):745-752. DOI: 10.1080/02770900601031540
116. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018;73(7):1393-1414. DOI: 10.1111/all.13397
117. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Canonica GW, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy.* 2011;66(3):317-330. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x
118. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA²LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008;63(Suppl 86):8-160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
119. Passali D, Cingi C, Staffa P, Passali F, Muluk NB, Bellussi ML. The International Study of the Allergic Rhinitis Survey: outcomes from 4 geographical regions. *Asia Pac Allergy.* 2018;8(1):e7. DOI: 10.5415/apallergy.2018.8.e7

120. Patel N, Herbert L, Green TD. The emotional, social, and financial burden of food allergies on children and their families. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(2):88-91. DOI: 10.2500/aap.2017.38.4028
121. Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp MJ, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA.* 2010;303(18):1848-1856. DOI: 10.1001/jama.2010.582
122. Loh W, Tang MLK. The epidemiology of food allergy in the global context. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(9):2043. DOI: 10.3390/ijerph15092043
123. Balp MM, Vietri J, Tian H, Isherwood G. The impact of chronic urticaria from the patient's perspective: a survey in five European countries. *Patient.* 2015;8(6):551-558. DOI: 10.1007/s40271-015-0145-9
124. Mendelson MH, Bernstein JA, Gabriel S, Balp MM, Tian H, Vietri J, et al. Patient-reported impact of chronic urticaria compared with psoriasis in the United States. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(3):229-236. DOI: 10.1080/09546634.2016.1227421
125. Vietri J, Turner SJ, Tian H, Isherwood G, Balp MM, Gabriel S. Effect of chronic urticaria on US patients: analysis of the National Health and Wellness Survey. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(4):306-311. DOI: 10.1016/j.anai.2015.06.030
126. Johnston DT, Sher L, Fineman SM, Zawadski R, Rosén K, Siri DD, et al. Prevalence of comorbidities with peanut allergy: results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PALISADE). *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(2):AB270. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.12.824
127. Zhang N, Gevaert P, van Zele T, et al. An update on the impact of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in chronic sinusitis with nasal polyposis. *Rhinology.* 2005;43(3):162-168.
128. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol.* 2019;10:627. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00627
129. Vashisht P, Casale T. Omalizumab for treatment of allergic rhinitis. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(6):933-945. DOI: 10.1517/14712598.2013.795943
130. Anvari S, Miller J, Yeh CY, Davis CM. IgE-mediated food allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57(2):244-260. DOI: 10.1007/s12016-018-8710-3
131. Prescribing information [En línea]. EE. UU.: Food and Drug Administration; 2020. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/103976s5224lbl.pdf
132. Burte E, Bousquet J, Siroux V, et al. The sensitization pattern differs according to rhinitis and asthma multimorbidity in adults: the EGEA study. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(4):520-529. DOI: 10.1111/cea.12897
133. Kaplan AP, Giménez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* 2017;72(4):519-533. DOI: 10.1111/all.13083
134. A clinical trial of omalizumab in participants with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (POLYP 1) [En línea]. EE. UU.: National Institutes of Health; 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03280550>
135. A clinical trial of omalizumab in participants with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (POLYP 2) [En línea]. EE. UU.: National Institutes of Health; 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03280537> [accessed January 2020]
136. Xolair® (omalizumab) significantly reduced nasal polyps and congestion symptoms in adults with chronic rhinosinusitis with nasal polyps in two phase III studies [En línea]. EE. UU.: Novartis; 2019.
137. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, Meng L, Hawro T, Wei JF, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1742-1750.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1342
138. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, Ortiz B, MacDonald K, Abraham I, et al. Benefits and harms of omalizumab treatment in adolescent and adult patients with chronic idiopathic (spontaneous) urticaria: a meta-analysis of "real-world" evidence. *JAMA Dermatol.* 2019;155(1):29-38. DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.3447
139. Casale TB, Busse WW, Kline JN, Ballas ZK, Moss MH, Townley RG, et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(1):134-140. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.09.036
140. Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, Schauer U, Kamin W, Leupold W, et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(2):274-280. DOI: 10.1067/mai.2002.121949

141. Okubo K, Ogino S, Nagakura T, Ishikawa T. Omalizumab is effective and safe in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *Allergol Int.* 2006;55(4):379-386. DOI: 10.2332/allergolint.55.379
142. Ogino S, Nagakura T, Okubo K, Sato N, Takahashi M, Ishikawa T. Re-treatment with omalizumab at one year interval for Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis is effective and well tolerated. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;149(3):239-245. DOI: 10.1159/000199719
143. Nagakura T, Ogino S, Okubo K, Sato N, Takahashi M, Ishikawa T. Omalizumab is more effective than suplastast tosilate in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(2):329-337. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02894.x
144. Yu C, Wang K, Cui X, et al. Clinical efficacy and safety of omalizumab in the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Rhinol Allergy.* 2020;34(2):196-208. DOI: 10.1177/1945892419884774
145. Study of efficacy and safety of omalizumab in severe Japanese cedar pollinosis adult and adolescent patients [En línea]. EE. UU.: National Institutes of Health; 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03369704>
146. Takahashi M, Soejima K, Taniuchi S, Hatano Y, Yamanouchi S, Ishikawa H, et al. Oral immunotherapy combined with omalizumab for high-risk cow's milk allergy: a randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2017;7(1):17453. DOI: 10.1038/s41598-017-16730-6. Errata en: *Sci Rep.* 2018;21(1):12812.
147. MacGinnitie AJ, Rachid R, Gragg H, et al. Omalizumab facilitates rapid oral desensitization for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):873-881.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.010
148. Sampson HA, Leung DY, Burks AW, Lack G, Bahna SL, Jones SM, et al. A phase II, randomized, doubleblind, parallelgroup, placebocontrolled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(5):1309-1310.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.051
149. Vickery BP. Can omalizumab monotherapy benefit real-world food allergy patients? Lessons from an observational study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1910-1911. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.05.007
150. Información para prescribir Xolair® (omalizumab) [En línea]. EE. UU.: Genentech USA, Inc./Novartis Pharmaceuticals Corporation. Disponible en: <https://www.xolairhcp.com>
151. Lieberman PL, Umetsu DT, Carrigan GJ, Rahmaoui A. Anaphylactic reactions associated with omalizumab administration: analysis of a case-control study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(3):913-915.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.030
152. Kim HL, Leigh R, Becker A. Omalizumab: practical considerations regarding the risk of anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):32. DOI: 10.1186/1710-1492-6-32
153. Kallieri M, Papaioannou AI, Papathanasiou E, Ntontsi P, Papiris S, Loukides S. Predictors of response to therapy with omalizumab in patients with severe allergic asthma - a real life study. *Postgrad Med.* 2017;129(6):598-604. DOI: 10.1080/00325481.2017.1321945
154. Probst M, Gogolka A, Krüll M, Noga O. In search of clinically relevant parameters to monitor successful omalizumab therapy in allergic asthma. *Allergol Select.* 2019;2(1):49-55. DOI: 10.5414/ALX01377E
155. Solidoro P, Patrucco F, de Blasio F, Brussino L, Dassetto D, Pivetta E, et al. Predictors of reversible airway obstruction with omalizumab in severe asthma: a real-life study. *Ther Adv Respir Dis.* 2019;13:1753466619841274. DOI: 10.1177/1753466619841274
156. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(2):184-190. DOI: 10.1067/mai.2001.117880
157. Buhl R, Hanf G, Solèr M, Bensch G, Wolfe J, Everhard F, et al. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur Respir J.* 2002;20(5):1088-1094. DOI: 10.1183/09031936.02.00016502
158. Corren J, Casale T, Deniz Y, Ashby M. Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:87-90.
159. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy.* 2004 Jul;59(7):701-708.

160. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy*. 2005;60(3):302-308. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00770.x
161. Chipps B, Buhl R, Beeh KM, Fox H, Thomas K, Reisner C. Improvement in quality of life with omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(11):2201-2208. DOI: 10.1185/030079906X148643
162. Niebauer K, Dewilde S, Fox-Rushby J, Revicki DA. Impact of omalizumab on quality-of-life outcomes in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(2):316-326. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61242-2
163. Niven R, McBryan D. A UK survey of oral corticosteroid use in patients treated with omalizumab. *Thorax*. 2007;62(3):A98. Abstract P91
164. Wu F, Takaro TK. Childhood asthma and environmental interventions. *Environ Health Perspect*. 2007;115(6):971-975. DOI: 10.1289/ehp.8989
165. Lanier BQ, Nayak A. Prevalence and impact of nighttime symptoms in adults and children with asthma: a survey. *Postgrad Med*. 2008;120(4):58-66. DOI: 10.3810/pgm.2008.11.1939
166. Brusselle G, Michiis A, Louis R, Dupont L, Van de Maele B, Delobbe A, et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med*. 2009;103(11):1633-1642. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.06.014
167. Miller CW, Krishnaswamy N, Johnston C, Krishnaswamy G. Severe asthma and the omalizumab option. *Clin Mol Allergy*. 2008;6:4. DOI: 10.1186/1476-7961-6-4
168. Cazzola M, Camiciottoli G, Bonavia M, Gulotta C, Ravazzi A, Alessandrini A, et al. Italian real-life experience of omalizumab. *Respir Med*. 2010;104(10):1410-1416. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.04.013
169. Korn S, Schumann C, Kropf C, Stoiber K, Thielen A, Taube C, et al. Effectiveness of omalizumab in patients 50 years and older with severe persistent allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(4):313-319. DOI: 10.1016/j.anai.2010.07.007
170. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, Leo J, Peckitt C, Maykut R, Peachey G. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011;66(5):671-678. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02522.x
171. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;154(9):573-582. DOI: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2019;171(7):528.
172. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1005-1015. DOI: 10.1056/NEJMoa1009705
173. Schumann C, Kropf C, Wibmer T, Rüdiger S, Stoiber KM, Thielen A, et al. Omalizumab in patients with severe asthma: the XCLUSIVE study. *Clin Respir J*. 2012;6(4):215-227. DOI: 10.1111/j.1752-699X.2011.00263.x
174. Wilson SR, Rand CS, Cabana MD, Foggs MB, Halterman JS, Olson L, et al. Asthma outcomes: quality of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3 Suppl):S88-S123. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.12.988
175. Lafeuille MH, Gravel J, Zhang J, Gorsh B, Figliomeni M, Lefebvre P. Association between consistent omalizumab treatment and asthma control. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(1):51-57. DOI: 10.1016/j.jaip.2012.08.006
176. Deschildre A, Marguet C, Salleron J, Pin I, Rittié JL, Derelle J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1224-1233. DOI: 10.1183/09031936.00149812
177. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM Jr, Chen H, Carrigan G, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Feb;135(2):407-412. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.025
178. Teach SJ, Gill MA, Toghias A, Sorkness CA, Arbes SJ Jr, Calatroni A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1476-1485. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.09.008. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26518090; PMCID: PMC4679705.
179. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosén K, Chipps BE, et al. A randomized multicenter study Evaluating Xolair Persistence Of Response after long-Term therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):162-169.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.054

Dupilumab en el tratamiento del asma

Dupilumab in the treatment of asthma



Said Eduardo Arablin-Oropeza,¹ Víctor González-Uribe,² Blanca E. Del Río-Navarro,³
Ana del Carmen García-González,² Elsy M. Navarrete-Rodríguez,³ Alberto Valencia²

¹Medical Scientific Liaison-Immunología, Sanofi Genzyme, Aguascalientes, México

²Medical Scientific Liaison-Immunología, Sanofi Genzyme, Ciudad de México, México

³Hospital Infantil de México Federico Gómez, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Ciudad de México, México

ORCID

Said Eduardo Arablin-Oropeza, 0000-0001-7588-5374; Víctor González-Uribe, 0000-0001-9053-7108;
Blanca E. Del Río-Navarro, 0000-0001-6441-8869; Ana del Carmen García-González, 0000-0002-8969-
6686; Elsy M. Navarrete-Rodríguez, 0000-0001-9876-3206; Alberto Valencia, 0000-0002-2733-9421

Correspondencia: Víctor González-Uribe. victor.gonzalez@sanofi.com

Recibido: 2020-07-02

Aceptado: 2020-09-20

DOI: 10.29262/ram.v67i7.779

Este artículo debe citarse como: Arablin-Oropeza SE, González-Uribe V, Del Río-Navarro BE, García-González AC, Navarrete-Rodríguez EM, Valencia A. Dupilumab en el tratamiento del asma. Rev Alerg Mex. 2020;67 Supl 3:s37-s58.

Abstract

Dupilumab is a fully human monoclonal antibody against the interleukin (IL)-4 and IL-4/IL-13 receptor complexes. These are key cytokines in driving type 2 inflammation, a dominant and largely inflammatory pathway in asthma. Trials evaluating the efficacy of dupilumab in asthma include three pivotal, placebo-controlled, phase 2b or 3 trials of 24-52 weeks treatment duration in patients aged below 12 years with moderate-to-severe asthma (inadequately controlled with medium-to-high dose inhaled corticosteroids) or severe asthma (dependent on oral corticosteroids for control). In these studies, adding subcutaneous dupilumab to background therapy was generally well tolerated and reduced the rate of severe asthma exacerbations, improved lung function, as well as asthma control and, health-related quality of life, and enabled oral corticosteroids maintenance doses to be reduced without impacting asthma control. Dupilumab displayed efficacy across various patient subgroups, although those with heightened type 2 immune activity, tended to have a more prominent treatment benefit. Dupilumab is consequently widely indicated (and a valuable treatment option) as an add-on therapy in patients aged below 12 years who have severe/moderate-to-severe asthma with a type 2 inflammation/eosinophilic phenotype despite conventional treatments or have oral corticosteroids-dependent asthma.

Key words: Asthma; Dupilumab; Monoclonal; Forced expiratory volume in first second; Exacerbation



Resumen

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal humano contra receptores de interleucina (IL)-4 e IL-4/IL-13. Estas son citocinas clave en la génesis de la inflamación tipo 2, predominante en los pacientes con asma. Los ensayos clínicos que evalúan la eficacia de dupilumab incluyen tres ensayos pivotaes controlados *versus* placebo fase 2b o 3 de 24 a 52 semanas en pacientes \geq 12 años, con asma moderada a grave (no controlada con dosis media a alta de corticosteroides inhalados) o asma grave (dependiente de corticosteroides orales). En estos estudios, la suma de dupilumab al tratamiento se toleró adecuadamente y redujo la tasa de exacerbaciones graves, mejoró la función pulmonar, así como el control del asma y la calidad de vida, de igual forma redujo las dosis de corticosteroides sistémicos orales sin afectar el control. Dupilumab mostró eficacia en varios subgrupos de pacientes, aunque aquellos con inflamación tipo 2 mostraron un beneficio más destacado. Dupilumab está indicado (y es una opción terapéutica valiosa) en pacientes \geq 12 años de edad que tienen asma de moderada o grave con inflamación tipo 2/fenotipo eosinofílico, descontrolada a pesar de los tratamientos convencionales o en aquellos con dependencia a corticosteroides sistémicos orales para el control.

Palabras clave: Asma; Dupilumab; Monoclonal; Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; Exacerbación

Abreviaturas y siglas

AAD, anticuerpos antidroga
 AERD = enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina
 CEI, corticosteroides inhalados
 CEO, corticosteroides sistémicos orales
 EOS, eosinófilos
 FeNO, fracción de óxido nítrico exhalado
 FEV1, volumen espiratorio forzado en el primer segundo
 IgE, inmunoglobulina E
 IL, interleucina
 IL-4R α , receptor de interleucina-4 α
 ON, óxido nítrico

Introducción

El asma es una enfermedad pulmonar heterogénea crónica, caracterizada por obstrucción reversible al flujo del aire, hiperreactividad de la vía aérea e inflamación de las vías respiratorias de predominio bronquial;¹ de estas propiedades, la inflamación constituye una pieza clave, ya que determina en gran parte la gravedad y frecuencia de los síntomas, entre algunas otras características de la enfermedad.

Las vías o mecanismos inflamatorios en el asma pueden variar entre pacientes, aunque el perfil que domina o prevalece en muchos es la inflamación tipo 2.² Esta inflamación abarca fenotipos eosinofílicos, alérgicos y algunos otros, que comparten un perfil de células y citocinas común dentro de las que se incluyen interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13^{2,3} (figura 1).

Estas citocinas ejercen diversos efectos claves para la enfermedad, por ejemplo, IL-4/IL-13 fomentan el desarrollo de células caliciformes de las vías respiratorias, aumentan la secreción mucosa, la síntesis de óxido nítrico (ON) y promueven una mayor contractibilidad del músculo liso, así como una mayor producción de inmunoglobulina E (IgE), favoreciendo, además, procesos de remodelación bronquial mediante la diferen-

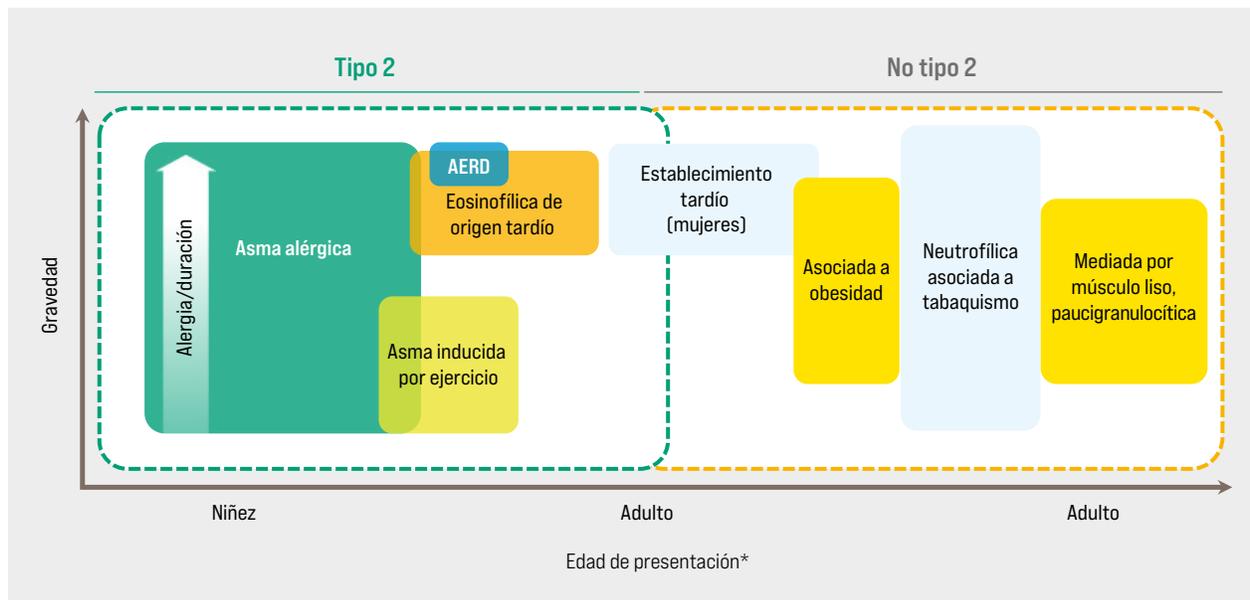


Figura 1. Fenotipos distintos de asma que se sobreponen. Aunque esta tendencia se observa en la mayoría de los pacientes con asma, puede que no sea aplicable para todos los casos. El tamaño de las figuras sugiere relativamente la proporción de la población. AERD = enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina. Adaptación de Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012;18(5):716-725.

ciación de fibroblastos a miofibroblastos^{3,4} (figura 2); aunado a todo esto, amplifican la respuesta de otras citocinas fundamentales en la diferenciación, maduración y supervivencia de los eosinófilos como IL-5.

Las inflamación tipo 2 contribuye considerablemente al asma grave y ocasiona que aproximadamente la mitad de estos pacientes no alcance un control adecuado con tratamientos convencionales, lo que representa un desafío en relación a su evaluación diagnóstica y un alto consumo de los recursos de atención médica.⁵ El esfuerzo en la búsqueda de tratamientos dirigidos al espectro de estas citocinas inflamatorias clave como IL-4, IL-5 e IL-13 ha derivado en los últimos años en el desarrollo de terapias que evidencian la importancia de esta señalización⁶ y, en este sentido, la utilización de biomarcadores de inflamación tipo 2 (por ejemplo, eosinófilos [EOS] en esputo/EOS séricos, IgE sérica total, fracción exhalada de óxido nítrico [FeNO] y ciertas proteínas epiteliales bronquiales [por ejemplo, periostina]) permite identificar a los pacientes propensos a responder a tales tratamientos.^{2,3}

Una de las terapias biotecnológicas más recientes y la primera en brindar un bloqueo dual de la señalización de las citocinas clave de inflamación tipo 2 (concretamente IL-4 e IL-13) en el asma, es dupilumab, un anticuerpo monoclonal completamente humano contra la subunidad del receptor de interleucina-4 α (IL-4R α). Dupilumab está aprobado actualmente en México y Estados Unidos para dermatitis atópica de moderada a grave y rinosinusitis crónica con poliposis nasal; en varios países (Estados Unidos,⁷ la Unión Europea⁸ y próximamente en México) también está aprobado para el tratamiento de mantenimiento complementario para casos de asma grave, asma de difícil control de moderada a grave con inflamación tipo 2 o asma con fenotipo eosinofílico (tomando como referencia las diversas indicaciones aprobadas en esos países). Este artículo revisa datos relevantes para el uso subcutáneo de dupilumab específicamente en asma, con enfoque en los regímenes recomendados.

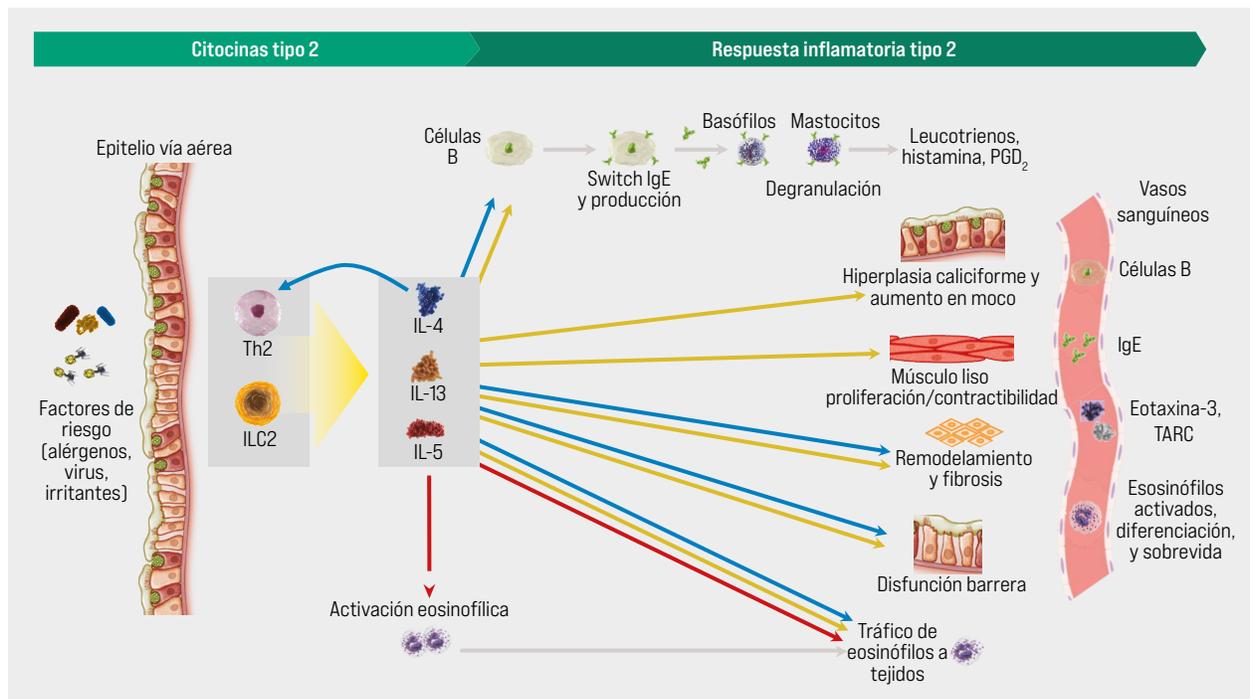


Figura 2. La inflamación tipo 2 conjunta mecanismos adaptativos (Th2) e innatos (ILC2); estas células producen las citocinas clave tipo 2: IL-4, IL-13 e IL-5. Estas citocinas clave tiene acción biológica en diversas células del sistema respiratorio, condicionando un amplio margen de acciones biológicas que dan como consecuencia los signos y síntomas de la enfermedad. La inflamación tipo 2 está caracterizada por eosinófilos y FeNO alta y puede estar acompañada de atopia. FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico, IL = interleucina, PGD_2 = prostaglandina D2, Th2 = células T cooperadoras tipo 2, ILC2 = células linfoides innatas tipo 2, TARC = quimiocina regulada y activada del timo.

Propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de dupilumab

Dupilumab se une específicamente y con alta afinidad a la subunidad $IL-4R\alpha$ compartida por el complejo receptor de IL-4 tipo I ($IL-4\alpha/\gamma c$) y el complejo receptor de IL-4/IL-13 tipo II ($IL-4\alpha/IL-13R\alpha$); al hacerlo, inhibe la señalización de IL-4 e IL-13 (figura 3).^{7,8} Dado el papel clave que desempeñan IL-4 e IL-13 en el establecimiento de la inflamación tipo 2, la inhibición de las vías por parte de dupilumab pueden suprimir la respuesta inflamatoria inducidas por estas citocinas, como la liberación de citocinas proinflamatorias, quimiocinas, IgE y FeNO.^{9,10}

En estudios clínicos fases 2b¹¹ y 3^{12,13,14} en adolescentes mayores a 12 años y adultos con asma moderada y grave, el tratamiento subcutáneo con 200 o 300 mg de dupilumab cada dos semanas por hasta 52 semanas mostró sostenidamente niveles reducidos de FeNO^{11,13,15,16} y otros biomarcadores de inflamación tipo 2, incluyendo niveles séricos de IgE, quimiocina tímica regulada por activación, eotaxina-3/periostina,^{12,15,17} al compararse *versus* placebo ($p < 0.001$). La supresión de estos biomarcadores es estadísticamente significativa después de dos semanas de tratamiento con dupilumab^{11,13,18} (con excepción de IgE, para cual fue más lenta la disminución¹⁵) y se mantuvo un decremento sostenido durante todo el tratamiento.^{7,8,11,13,16,19} Fue evidente un beneficio similar con estas dosis de dupilumab en pacientes con asma con o sin enfermedad alérgica concomitante, tal como rinitis alérgica o rinosinusitis crónica con poliposis nasal¹⁷ que se evidencia en el análisis *post hoc* del estudio QUEST. Dupilumab redujo la infiltración pulmonar de EOS, disminuyó la metaplasia de células caliciformes y mejoró la función pulmonar en un modelo animal murino

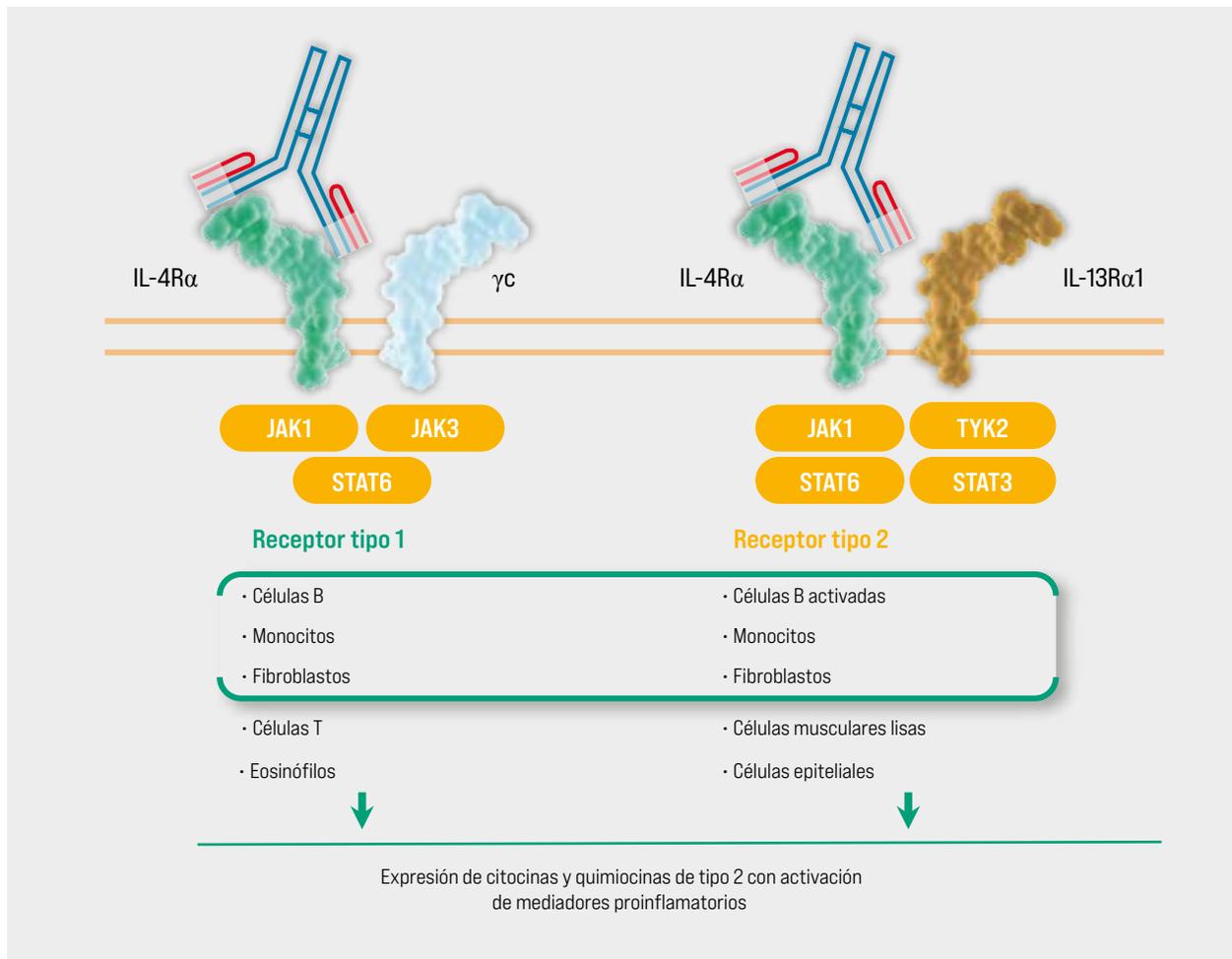


Figura 3. Dupilumab es un inhibidor dual de la señalización de IL-4 e IL-13, las cuales tienen en común una subunidad del receptor, IL-4Rα.⁷ Dupilumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 recombinante que inhibe la acción de IL-4 e IL-13.⁶⁵ Dupilumab inhibe IL-4 vía el receptor tipo I (IL-4Rα/γc) y la señalización de IL-4 e IL-13 mediante el receptor de tipo II (IL-4Rα/IL-13Rα).⁶⁵ Las rutas de señalización IL-4 e IL-13 tienen funciones únicas y superpuestas.^{1,65} IgG = inmunoglobulina G, IL = interleucina, IL-4Rα = receptor de interleucina 4 alpha, IL-13Rα1 = receptor de interleucina 13 alpha 1, JAK = cinasas Jano, STAT = transductor de señal y activador de la transcripción, TYK = tirosincinasa.

de inflamación tipo 2 inducida por alérgeno.²⁰ Aunque los pacientes con asma tuvieron aumentos transitorios en el recuento de EOS séricos tras iniciar el tratamiento con dupilumab, las elevaciones fueron generalmente sin consecuencias clínicas o eventos adversos y los recuentos de EOS volvieron al nivel basal después de 52 semanas de tratamiento, fenómeno que se explica por el mecanismo de acción del agente biotecnológico.¹⁵ Se observó un fenómeno similar con dupilumab en pacientes con un recuento basal de EOS en sangre $\geq 300/\mu\text{L}$ en el estudio DRI12544.¹¹ En este tenor, en la sección de seguridad se discutirá la eosinofilia. Algunos pacientes tratados con dupilumab pueden desarrollar anticuerpos antidroga (AAD),^{7,8,13,15} por ejemplo, en el estudio QUEST, los anticuerpos estuvieron presentes en el 4.2 y 2.1 % de los pacientes con asma que recibieron 200 y 300 mg cada dos semanas de dupilumab, respectivamente.¹² Sin embargo, los títulos de AAD son generalmente bajos y no afectan la exposición, eficacia ni seguridad del agente biotecnológico.^{7,8}

Farmacocinética

Dupilumab administrado de forma subcutánea exhibe una farmacocinética de distribución media no lineal.^{7,21} Las concentraciones mínimas de dupilumab son más bajas en sujetos con mayor peso corporal, pero el ajuste de la dosis basado en el peso no parece ser necesario en adultos.²² La edad y el sexo no parecen afectar la farmacocinética de dupilumab de una forma clínicamente relevante.⁷ No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática o renal en la farmacocinética de dupilumab; sin embargo, no se espera una eliminación hepática o renal significativa.^{7,23} Un análisis farmacocinético poblacional en pacientes adultos y adolescentes describió adecuadamente una saturación lineal y no lineal paralela a un modelo de eliminación de Michaelis-Menten más una absorción de primer orden.^{22,24} La farmacocinética de dupilumab no se ve afectada por medicamentos que por lo general son administrados conjuntamente en pacientes con asma moderada o grave⁸ y no parece tener impacto clínicamente significativo en la actividad de las enzimas CYP clave (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4) y, por lo tanto, no se espera que afecte a la farmacocinética de agentes coadministrados en el tratamiento.^{7,8,20}

Absorción

Después de una dosis inicial subcutánea de 600 o 400 mg, dupilumab alcanzó concentraciones máximas medias \pm desviación estándar de 70.1 ± 24.1 o 41.8 ± 12.4 $\mu\text{g/mL}$, aproximadamente una semana después de la dosis. Las concentraciones estables máximas se lograron alrededor de la semana 16 después de la administración de la dosis inicial de 600 mg y 300 mg cada dos semanas, o en la dosis inicial de 400 mg y 200 mg cada dos semanas. En todos los ensayos clínicos, las concentraciones mínimas promedio \pm desviación estándar en estado estacionario variaron de 60.3 ± 35.1 $\mu\text{g/mL}$ a 79.9 ± 41.4 $\mu\text{g/mL}$ para 300 mg administrados cada dos semanas, de 173 ± 75.9 $\mu\text{g/mL}$ a 193 ± 77.0 $\mu\text{g/mL}$ para 300 mg administrados semanalmente, y de 29.2 ± 18.7 a 36.5 ± 22.2 mg/L por 200 mg administrados cada dos semanas. La biodisponibilidad de dupilumab después de una dosis subcutánea es similar entre los pacientes con dermatitis atópica y asma, oscilando entre 61 y 64 %. El volumen total de distribución estimado fue de aproximadamente 4.8 ± 1.3 L.^{7,8}

Eliminación

La vía metabólica de dupilumab no se ha definido totalmente. Como un anticuerpo inmunoglobulina G4 monoclonal humano, se espera que dupilumab se degrade en péptidos y aminoácidos pequeños a través de vías catabólicas de la misma manera que la inmunoglobulina G endógena. Después de la última dosis en concentraciones estables de 300 mg cada dos semanas, 300 mg cada semana o 200 mg cada dos semanas de dupilumab, el tiempo medio de concentración no detectable (< 78 ng/mL) fue de 10 a 11, 13 y 9 semanas, respectivamente.^{7,22}

Eficacia terapéutica de dupilumab

En pacientes con asma, los efectos terapéuticos de dupilumab se evaluaron por primera vez en un ensayo de fase 2a realizado en 104 pacientes (con rango de edad entre los 18 y 65 años) con asma persistente, con una clasificación de la enfermedad de moderada a grave, asociada a eosinofilia cuantificada tanto en vía aérea o en sangre.¹³ La media basal en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) fue del 72 % del valor

predicho, y los recuentos de EOS fue de al menos 300 células/ μ L en niveles séricos o al menos de 3 % en pruebas de esputo inducido. La terapia estándar de estos pacientes se basó en dosis medias o altas de corticosteroides inhalados (CEI) más beta 2 agonistas adrenérgicos de acción prolongada (LABA), que no fueron suficientes para proporcionar un control adecuado del asma en los sujetos estudiados.¹³ Semanalmente 52 pacientes recibieron dosis subcutáneas de 300 mg de dupilumab y 52 pacientes fueron tratados con placebo. Dupilumab fue administrado durante 12 semanas o hasta que los pacientes experimentaron exacerbación del asma.¹¹ El tratamiento con LABA fue suspendido después de cuatro semanas y la terapia con CEI disminuyó gradualmente para luego ser interrumpida entre la sexta y novena semana. El objetivo principal del estudio fue la evaluación de los efectos de dupilumab sobre las exacerbaciones de la enfermedad. Tres individuos que recibieron dupilumab (6 %) y 23 pacientes en el grupo placebo (44 %) tuvieron una exacerbación. Esta evaluación comparativa mostró que dupilumab disminuyó en 87 % la presentación de exacerbaciones del asma ($p < 0.001$). Respecto a los objetivos secundarios del ensayo clínico, dupilumab aumentó el FEV1 en más de 200 mL y también mejoró el flujo espiratorio pico máximo de la mañana. Dupilumab también mostró mejoría en referencia a la puntuación del Cuestionario de Control del Asma, en síntomas diurnos y nocturnos, y en necesidad de broncodilatadores de acción corta como medicamentos de rescate.¹⁰ Además, dupilumab redujo significativamente ($p < 0.001$) algunos biomarcadores inflamatorios asociados a respuesta tipo 2, incluyendo FeNO, cuya reducción persistió incluso en la semana 12, a pesar del retiro de CEI. También fueron reportadas disminuciones paralelas en otros biomarcadores como las concentraciones sanguíneas de IgE, eotaxina-3 y quimiocina tímica regulada por activación.^{10,25}

En otro ensayo clínico fase 2b²⁶ realizado en pacientes con asma persistente no controlada, con dosis medias a altas de combinaciones de CEI/LABA que no se interrumpieron durante la terapia complementaria con dupilumab reveló resultados más concluyentes. El ensayo clínico fue subdividido cronológicamente en tres secciones, incluida una fase de detección (de 14 a 21 días), una de tratamiento aleatorizado (24 semanas) y una de tratamiento posterior (16 semanas de seguimiento); fueron asignados aleatoriamente 776 sujetos a cinco grupos: placebo ($n = 158$), 200 mg de dupilumab cada dos o cuatro semanas ($n = 150$ y $n = 154$), o 300 mg de dupilumab cada dos o cuatro semanas ($n = 157$ en cada uno). Con excepción del grupo que recibió 200 mg cada cuatro semanas, cuando se realizó comparación con el placebo, todas las dosis de dupilumab indujeron aumentos significativos del FEV1, en la semana 24 de 0.15 a 0.16 L;¹¹ además, cuando se administró cada dos semanas, dupilumab redujo significativamente las tasas anualizadas de exacerbaciones del asma. Todos los regímenes de dupilumab también indujeron disminuciones significativas de la FeNO dependiendo de la dosis,^{19,27} que fueron mayores cuando se recibió el medicamento cada dos semanas. Respecto a la función pulmonar, exacerbaciones de asma y niveles de la FeNO no se detectaron diferencias significativas entre los pacientes que tenían 300 o menos EOS/ μ L en sangre periférica.¹⁹

En general, los eventos adversos fueron similares en los cinco grupos de estudio e incluyeron principalmente infecciones del tracto respiratorio superior, eritema y dolor de cabeza. Fueron reportados aumentos transitorios de EOS en sangre en pacientes con recuentos basales de eosinófilos de al menos 300/ μ L.¹¹ Por lo tanto, el ensayo mostró que dupilumab fue bien tolerado, con efectos clínicos sobre la función pulmonar y efecto antiinflamatorio relevante, independientemente de los niveles de eosinófilos en sangre.

Debido a que dupilumab resultó ser más efectivo cuando se administró cada dos semanas, este intervalo entre aplicaciones subcutáneas se eligió para evaluar la eficacia del medicamento en ensayos clínicos de fase 3. En particular, el estudio QUEST¹² evaluó

pacientes ≥ 12 años con asma persistente no controlada. VENTURE¹³ tuvo como objetivo verificar el efecto de dupilumab sobre el uso de corticosteroides orales en sujetos con asma grave dependientes de esteroides.

Los ensayos clínicos fase 3 fueron doble ciego controlados con placebo, con períodos de tratamiento aleatorizados de 24 a 52 semanas de duración que evaluaron la eficacia de dupilumab en adultos y adolescentes con asma de moderada a grave o asma grave y de difícil control. Estos estudios fase 3 (QUEST¹⁵ y VENTURE¹³) fueron diseñados principalmente para evaluar las diferencias en las exacerbaciones del asma o la función pulmonar y requirieron que los pacientes tuvieran asma que hubiese empeorado en el último año (resultando en hospitalización o visita a los servicios de urgencias o terapia con CEO (corticosteroides sistémicos orales) y CEI de dosis media a alta más medicamentos de control adicionales.

El estudio VENTURE¹³ evaluó la continuidad o necesidad de CEO y requirió que los pacientes necesitaran regularmente estos fármacos en los últimos seis meses, dosis altas de CEI y hasta dos medicamentos controladores en un periodo de tres o más meses previos al estudio. Antes de la aleatorización, los pacientes de VENTURE tenían una dosis habitual de CEO, la cual durante tres a 10 semanas fue ajustada a la dosis mínima capaz para controlar los síntomas. Esta fase de optimización de CEO fue seguida por un periodo de tratamiento aleatorizado de 24 semanas que constó de tres partes:¹³

- Fase de inducción (semanas 0 a 4), durante la cual los pacientes (distribuidos aleatoriamente) recibieron dosis optimizada de CEO.
- Fase de reducción de CEO (semanas 4 a 20), durante la cual se redujo la dosis de CEO cada cuatro semanas, según los cambios en el control del asma y la incidencia de exacerbaciones (conforme el programa especificado previamente).
- Fase de mantenimiento (semanas 20 a 24), durante la cual la dosis de CEO establecida al final de la fase de reducción se continuó sin cambios.

En todos los estudios, los pacientes tenían una edad de aproximadamente 50 años, una media de FEV1 (prebroncodilatador) de 52 a 61 % del valor predicho, un recuento promedio de eosinófilos séricos de 347 a 360 células/ μ L y una media de exacerbaciones graves de 2.1 a 2.2 en el último año. Aproximadamente el 50 % de los pacientes del QUEST¹⁵ estaba bajo un esquema terapéutico con altas dosis de CEI. Los pacientes de VENTURE¹³ habían recibido su primera receta de CEO en promedio 1.7 años antes y la dosis fue de 11.8 mg/día previo al ajuste.

Exacerbaciones

El efecto sumatorio del tratamiento con dupilumab logró reducir la tasa de exacerbaciones graves del asma en adultos y adolescentes cuya enfermedad fue controlada de forma inadecuada con CEI en dosis media o alta^{11,15} o que dependía de CEO para el control.¹³ En cuanto a la comparación con placebo, dupilumab (200 o 300 mg cada dos semanas) redujo casi 50 % la tasa anual de estas exacerbaciones por paciente durante 52 semanas en QUEST (objetivo primario);¹⁵ los resultados de VENTURE¹³ de igual forma apoyan estos hallazgos. Las tasas correspondientes de hospitalizaciones o visitas a la sala de urgencias por exacerbaciones graves mostraron también una disminución de casi el 50 % con dupilumab respecto a placebo en QUEST (46.8 % para dosis combinadas);¹⁵ un análisis agrupado de QUEST y DRI12544 (estudio fase 2b) reportó reducciones del 25.5 y 46.9 % con 200 y 300 mg de dupilumab cada dos semanas.⁸

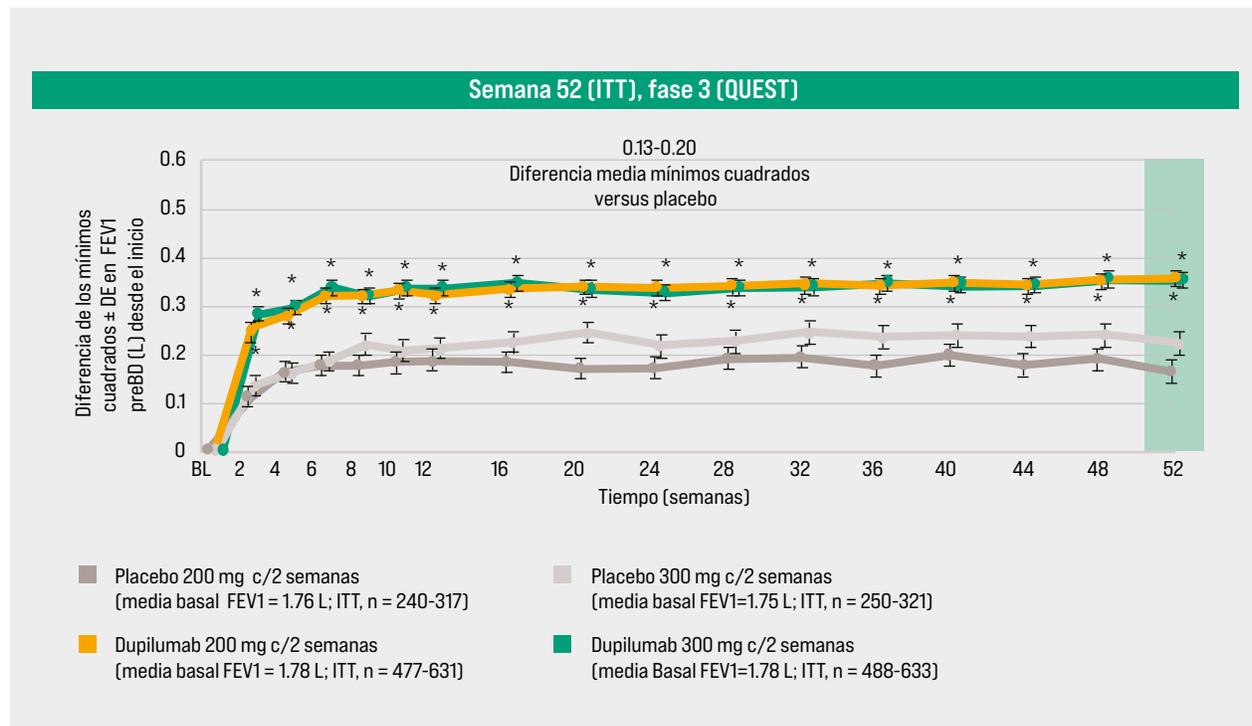


Figura 4. Dupilumab demostró diferencias significativas y mejoría rápida en la función pulmonar, que se mantuvo tras 52 semanas de tratamiento. Es probable que los cambios en el FEV1 de 0.1 a 0.2 L sean clínicamente importantes [conforme se indicó en un taller de trabajo de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos]. * $p < 0.001$, DE = desviación estándar, FEV1 = volumen espiratorio forzado en el primer segundo, ITT = intención de tratar, LS = mínimos cuadrados.

Función pulmonar y uso de corticosteroides

Dupilumab mejoró la función pulmonar con cada dosificación (200 o 300 mg cada dos semanas) en todos los estudios, demostrándose aumento significativo en el FEV1 *versus* placebo durante el tratamiento de 12 semanas^{11,16} (objetivo primario), mismo que se mantuvo durante 24 y 52 semanas (figuras 4 y 5). Este parámetro mejoró significativamente después de solo dos semanas de tratamiento con dupilumab en todos los ensayos ($p < 0.001$ *versus* placebo)^{12,13,16} y generalmente fue respaldado por otras evaluaciones de la función pulmonar, como capacidad vital forzada, flujo espiratorio forzado 25-75 % de la capacidad vital forzada y flujo pico espiratorio máximo por la mañana o tarde (los análisis fueron especificados o se reportaron en el análisis *post hoc*).^{15,28,29} Además, dupilumab tuvo beneficios de ahorro de CEO en pacientes con dependencia de CEO en VENTURE.¹³ Mientras mantuvo el control del asma, dupilumab (300 mg cada dos semanas) permitió que la dosis diaria de CEO se redujera significativamente en mucho mayor medida que el placebo, reportado en la comparación de la semana 24, es decir, al final de la fase de mantenimiento con CEO (figura 6).¹³ En análisis similares, dupilumab también ha demostrado proporcionar un beneficio significativo *versus* placebo para objetivos de investigación secundarios clave como el ahorro de CEO, incluida la proporción de pacientes cuya dosis diaria de CEO se redujo a menos de 5 mg (en 50 % o más de los sujetos) por el máximo posible o la proporción que ya no requirió esta medicación.¹³

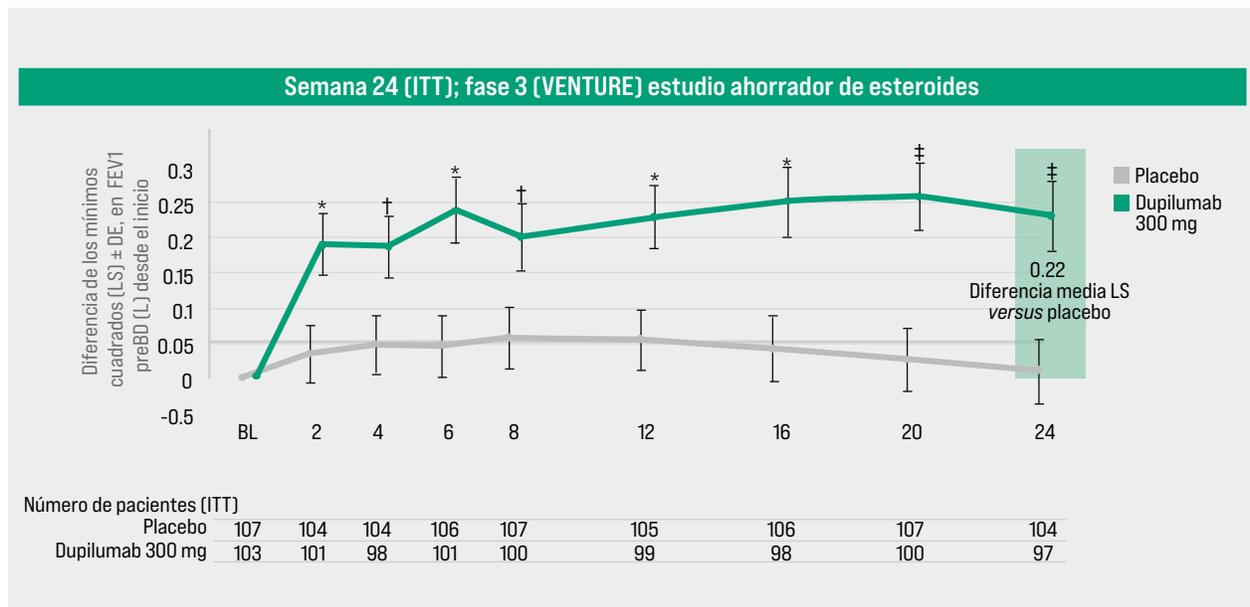


Figura 5. Cambios absolutos en FEV1 prebroncodilatador. Dupilumab demostró mejoría significativa de la función pulmonar, que se mantuvo tras 24 semanas de tratamiento a pesar de la titulación de CEO. Es probable que los cambios en el FEV1 de 0.1 a 0.2 L sean clínicamente importantes (conforme se indicó en un taller de trabajo de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos). * $p < 0.01$, † $p < 0.05$, ‡ $p < 0.001$. DE = desviación estándar, FEV1 = volumen espiratorio forzado en el primer segundo, ITT = intención de tratar, LS = mínimos cuadrados, preBD = broncodilatador.

Otros resultados

Al igual que con la función pulmonar, la mejoría en el control del asma (evaluado por el Cuestionario de Control de Asma de cinco puntos) fue evidente con dupilumab (200 o 300 mg cada dos semanas) en relación con el placebo desde las dos semanas,¹⁵ y así se mantuvo a las 24^{11,13,15} y 52¹⁵ semanas en los ensayos clínicos pivotaes ($p < 0.01$)¹¹ (figura 7). Además, la calidad de vida relacionada con el asma también evidenció mejoría con cada uno de los regímenes de administración de dupilumab *versus* placebo, según lo evaluado por el Cuestionario de Calidad de Vida en pacientes con asma, con mejoría en las puntuaciones globales ($p < 0.01$).^{11,15} En particular, en un análisis *post hoc* de DRI12544, los pacientes que recibieron dupilumab lograron una respuesta estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en comparación con los que recibieron placebo, en las evaluaciones de control del asma (73-77 % *versus* 60-61 %) y en la calidad de vida relacionada con el asma (61-65 % *versus* 48-51 %) en la semana 24, así como mejora en las puntuaciones de 0.5 o 0.6 o más en el Cuestionario de Control de Asma de cinco puntos y en el Cuestionario de Calidad de Vida en pacientes con asma.²⁶ La productividad laboral también mejoró con dupilumab en este análisis, con una tasa anualizada no ajustada de seis días de ausentismo por exacerbaciones graves, la cual fue significativamente menor con 200 o 300 mg de dupilumab *versus* placebo (0.61 y 0.62 *versus* 2.24; $p < 0.0001$).²⁶

Eficacia de dupilumab respecto a la inflamación tipo 2

En los estudios fases 2 y 3 de dupilumab,^{11,13,15} se realizó un subanálisis de los resultados, tomando como base los biomarcadores de inflamación tipo 2, entre los que destacan los niveles de la FeNO y la cuenta de EOS en sangre; los pacientes fueron incluidos

independientemente de los valores basales de estos biomarcadores.³⁰ Se diferenció entre los pacientes que tuvieron FeNO < 25 ppb (FeNO_{<25}), los que tuvieron ≥ 25 a < 50 ppb (FeNO₂₅₋₅₀) y los que tuvieron ≥ 50 ppb (FeNO_{>50}).¹³ En el caso de EOS, los pacientes se estratificaron en aquellos con < 150 células/mm³ (EOS_{<150}), con ≥ 150 a < 300 células/mm³ (EOS₁₅₀₋₃₀₀) y los que tuvieron ≥ 300 células/mm³ (EOS_{>300}).¹⁵

En el estudio QUEST, el análisis de tasa de exacerbaciones de acuerdo con la cuenta basal de EOS mostró diferencias significativas en las dos dosis (200 y 300 mg de dupilumab cada dos semanas). En el caso de los pacientes con EOS_{>300}, la tasa fue de 0.37 (0.29-0.48) para la dosis menor de dupilumab *versus* 1.08 (0.85-1.38) con placebo, mientras que para la dosis mayor fue de 0.40 (0.32-0.51) *versus* 1.24 (0.97-1.57) con placebo, lo que significa una tasa menor en un 67.4 % de exacerbaciones con dupilumab *versus* placebo (p < 0.001). En el grupo de pacientes con EOS₁₅₀₋₃₀₀, de igual forma se presentó una tasa menor de exacerbaciones con dupilumab *versus* placebo: 0.56 (0.42-0.75) con la dosis menor de dupilumab *versus* 0.87 (0.59-1.27) con placebo, y 0.47 (0.35-0.64) con la dosis mayor *versus* 0.84 (0.58-1.23) con placebo.¹² La tasa de exacerbaciones entre dupilumab *versus* placebo fue similar en los pacientes del grupo EOS_{<150}¹⁵ (figura 8).

Estos resultados se presentan también al analizar los grupos divididos de acuerdo con FeNO. En el mismo estudio QUEST, la tasa de exacerbaciones entre los pacientes tratados con dupilumab respecto a placebo fueron mayores en los pacientes de los grupos FeNO_{>50} y FeNO₂₅₋₅₀ que en aquellos con un valor menor (FeNO_{<25}) (figura 9).^{15,19}

Ligado a lo anterior, el beneficio de dupilumab respecto a la función pulmonar evaluada con FEV1 prebroncodilatador fue mayor en pacientes con EOS_{>300}. A la semana 12, el cambio era de 0.43 L con la dosis menor de dupilumab *versus* 0.21 L para el grupo

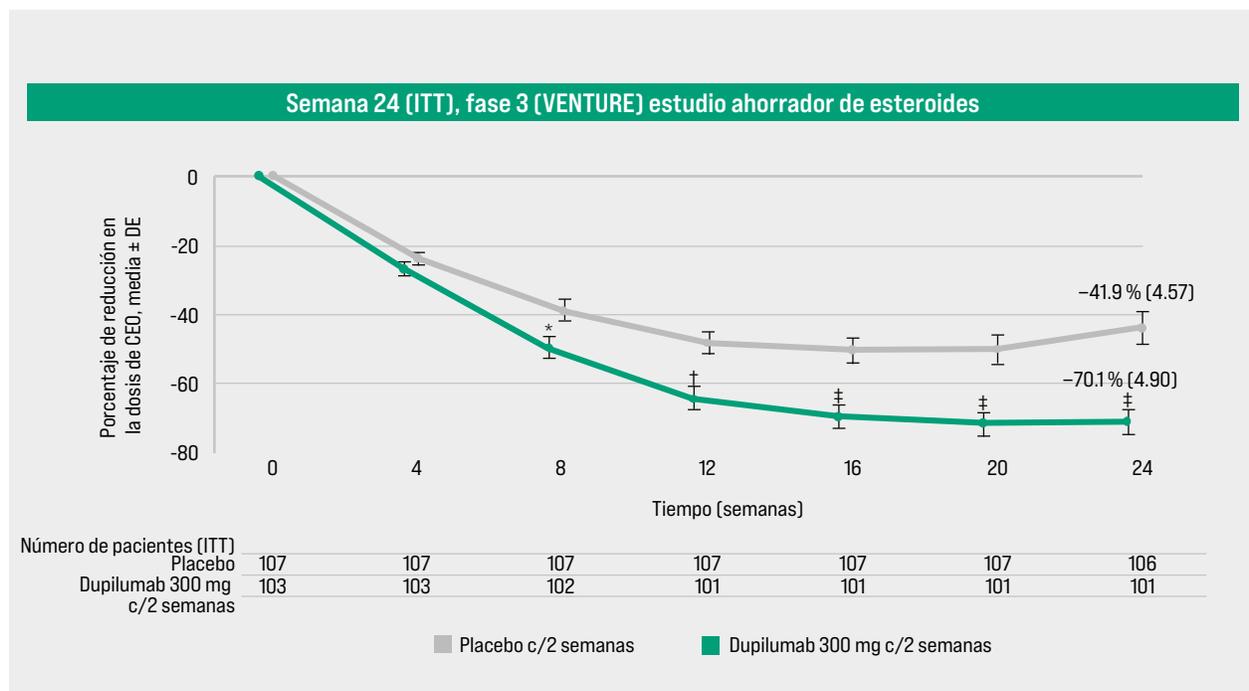


Figura 6. Porcentaje de reducción de la dosis de CEO. Dupilumab redujo significativamente la dosis de CEO mientras mantenía el control del asma *versus* placebo en la semana 24. *p < 0.01, †p < 0.05, ‡p < 0.001. CEO = corticosteroides sistémicos orales, DE = desviación estándar, ITT = intención de tratar.

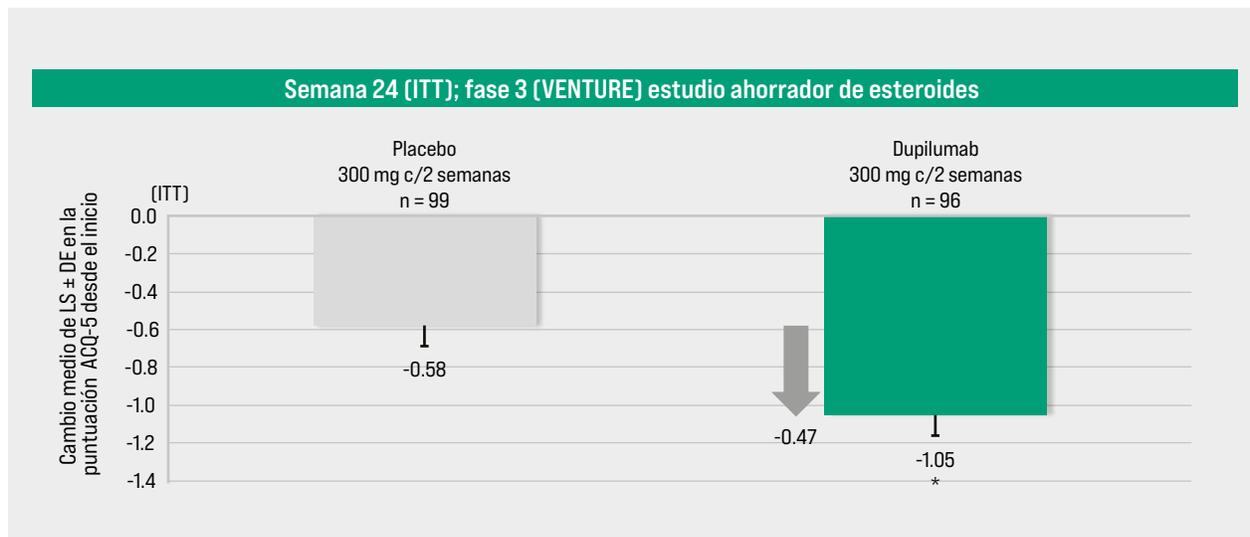


Figura 7. Cambio en la puntuación del ACQ-5. Dupilumab mejoró significativamente el control del asma *versus* placebo en la población estudiada. * $p < 0.01$. ACQ-5 = Cuestionario de Control de Asma de cinco puntos, DE = desviación estándar, ITT = intención de tratar, LS = mínimos cuadrados.

placebo, con una diferencia de 0.21 L (0.13-0.29); y 0.48 L con la dosis mayor de dupilumab *versus* 0.22 con placebo, con diferencia de 0.24 L (0.16-0.32).^{31,32} Esta misma tendencia se observó, aunque en menor grado, en pacientes del grupo $\text{EOS}_{150-300}$ en quienes el cambio en FEV1 a la semana 12 fue de 0.28 L con la dosis menor de dupilumab y de 0.17 L con placebo, con una diferencia de 0.11 L (0.01 a 0.21)^{30,33} (figura 10).

Dupilumab tuvo un mayor beneficio en FEV1 a la semana 12 respecto a la medición basal en los pacientes de los grupos $\text{FeNO}_{>50}$ y FeNO_{25-50} en comparación con el grupo de $\text{FeNO}_{<25}$. En los pacientes con FeNO_{25-50} , la diferencia comparada con placebo fue de 0.19 L (0.09-0.28) en la dosis menor de dupilumab y de 0.12 L (0.03-0.21) con la dosis mayor.¹³ En los pacientes con $\text{FeNO}_{>50}$ la diferencia al comparar con placebo fue de 0.30 L (0.17-0.44) con la dosis menor de dupilumab y de 0.39 L (0.26- 0.52) con la dosis mayor.^{17,34}

En el estudio VENTURE, aunque hubo un cambio mayor en la magnitud del resultado de acuerdo con la cuenta de eosinófilos, el tratamiento con dupilumab se asoció con mayor reducción en el uso de CEO que en el grupo placebo, independientemente de la cuenta total basal de eosinófilos.¹³ La magnitud del efecto fue mayor en pacientes con mayor cuenta basal de eosinófilos. En los pacientes que lograron una reducción de por lo menos un 50 % en la dosis de esteroides orales, la razón de momios para dupilumab *versus* placebo fue de 6.59 (2.13-20.42) en los pacientes con $\text{EOS}_{>300}$ y de 2.91 (1.28 a 6.63) en aquellos con conteo basal < 300 eosinófilos/ mm^3 .^{35,36} Igualmente, en el estudio VENTURE, el tratamiento con dupilumab resultó en disminución de la tasa anualizada de exacerbaciones graves y mayor FEV1 que con placebo, independientemente de la cuenta basal de eosinófilos; beneficios que fueron más pronunciados en los pacientes con mayor cantidad de eosinófilos séricos y con mayores niveles basales de FeNO .^{13,37}

Cuando en QUEST,^{12,17} VENTURE^{13,39} y DRI12544^{26,38,40} se evaluó el impacto de dupilumab en el control del asma (Cuestionario de Control de Asma de cinco puntos) o la calidad de vida relacionada con el asma (Cuestionario de Calidad de Vida en pacientes con asma) con las características del paciente (por ejemplo, historia de exacerbaciones,^{14,26,38} niveles basales de FEV1,¹⁴ rinitis alérgica³⁰ o rinosinusitis crónica

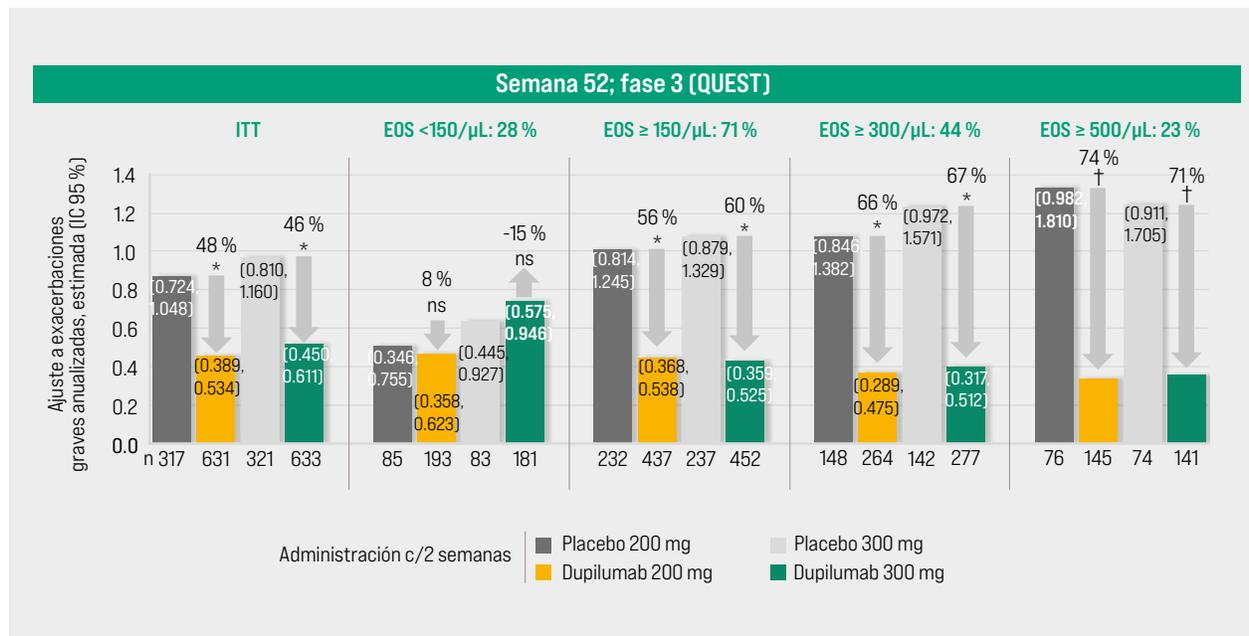


Figura 8. Tasa de exacerbaciones anualizadas graves por niveles basales de EOS. * $p < 0.001$, † $p < 0.05$. IC = intervalo de confianza, EOS = eosinófilos, ITT = intención de tratar, ns = no significativo.

con poliposis nasal),¹⁷ los resultados fueron consistentes en la disminución de las exacerbaciones y la mejoría de la función pulmonar. Es de destacar que una gran proporción de pacientes tratados con dupilumab con EOS séricos elevados (≥ 150 o $300 \mu L$) o con niveles de FeNO (≥ 25 ppb) al inicio de los estudios clínicos alcanzaron una mejoría en el Cuestionario de Control de Asma de cinco puntos (70-76 % *versus* 64-67 % en pacientes con placebo) o en el Cuestionario de Calidad de Vida en pacientes con asma (62-71 % *versus* 53-59 %), con mejoría en la puntuación ≥ 0.5 , después del tratamiento de 52 semanas en QUEST.¹² Además, los pacientes de QUEST^{17,41} y VENTURE⁴² que tuvieron comorbilidad con rinitis alérgica⁴¹ o rinosinusitis crónica^{41,42} mostraron mejoría ($p \leq 0.05$ *versus* placebo) en las medidas de calidad de vida relacionada con el asma respecto a las comorbilidades (en el Cuestionario de Calidad de Vida de Rinoconjuntivitis⁴¹ y el 22-Item Sinonasal Outcome Test)^{34,42} siendo consistente el resultado de dupilumab en todos los puntos de tiempo evaluados (12, 24 y 52 semanas); los datos de los subgrupos de pacientes con rinitis alérgica concomitante de DRI12544 apoyan el beneficio de dupilumab al respecto.⁴³ Los análisis fueron especificados previamente^{41,42} o reportados *post hoc*,^{17,26,27,30,40} donde se evidenciaron dichas especificaciones.

Seguridad de dupilumab

Dupilumab, administrado por vía inyección subcutánea sumado a la terapia de mantenimiento inhalada durante 24 o 52 semanas fue generalmente bien tolerado en adultos y adolescentes con asma de moderada a grave en los tres ensayos clínicos discutidos (QUEST,¹⁵ VENTURE¹³ y DRI12544¹¹); su perfil de seguridad en estos puntos de evaluación fue generalmente similar.¹⁵ En los tres estudios, el perfil de seguridad (200 y 300 mg cada dos semanas) fue similar al de placebo respecto a la incidencia de eventos

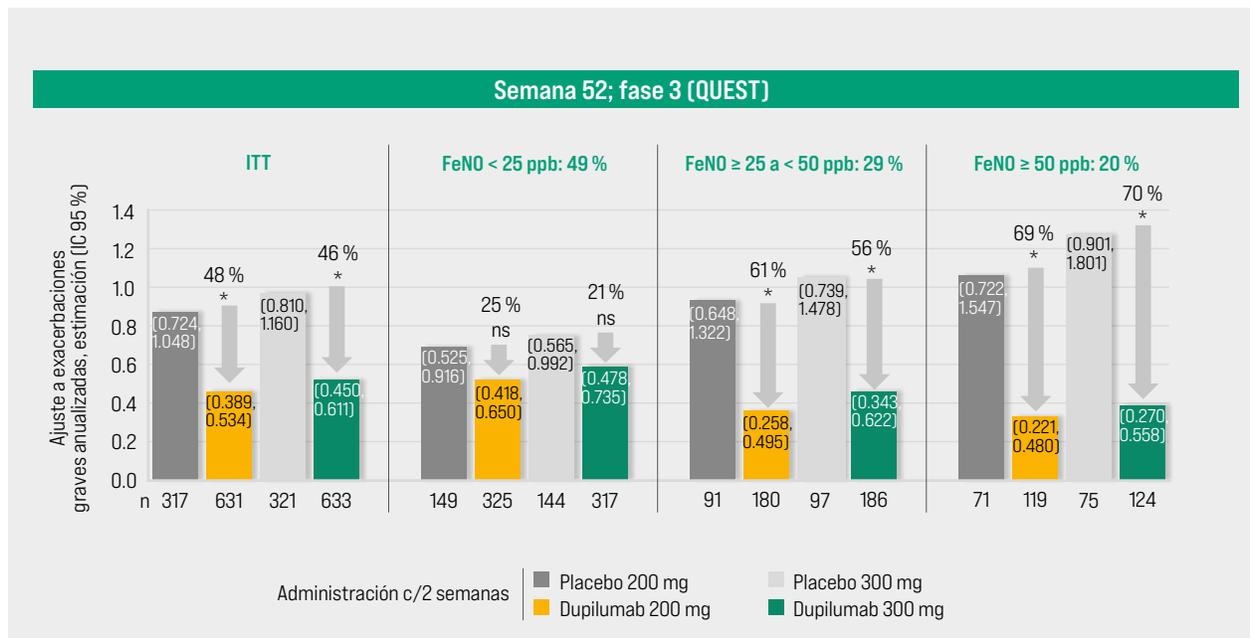


Figura 9. Tasa de exacerbaciones anualizadas graves por niveles basales de FeNO. * $p < 0.001$. IC = intervalo de confianza, FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico, ITT = intención de tratar, ns = no significativo.

adversos (62-82 % *versus* 64-84 %), eventos adversos graves (7-9 % *versus* 6-8 %), efectos adversos que ocasionaron la interrupción del tratamiento (1-7 % *versus* 3-6 %) o muerte (0-0.6 % *versus* 0-1 %).^{11,13,15}

El cuadro 1 resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos 1 % de los sujetos tratados con dupilumab y a una proporción mayor que sus respectivos grupos de comparación.

Reacciones adversas específicas

Conjuntivitis

Entre los sujetos con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue similar entre dupilumab *versus* placebo y no se encontraron diferencias significativas entre estos grupos. A diferencia de lo observado en los estudios pivotaes sobre dermatitis atópica, actualmente no se observa este fenómeno en mayor medida que en asma, lo cual sugiere que el mecanismo implicado es inherente a la enfermedad (dermatitis atópica).^{13,16,44}

Eosinofilia

Los sujetos tratados con dupilumab tuvieron una media inicial mayor de incremento a partir del registro basal en la cuenta de eosinófilos en sangre, en comparación con los sujetos tratados con placebo. En los sujetos con asma, la media y la mediana de los incrementos de los eosinófilos en sangre desde el comienzo hasta la semana 4 fueron de 130 y 10 células/ μ L, respectivamente.^{7,8,20} La incidencia de eosinofilia surgida durante el tratamiento (≥ 500 células/ μ L) fue similar en los grupos de dupilumab y placebo. La eosinofilia surgida durante el tratamiento (≥ 5000 células/ μ L) fue reportada en más de 2 % de los pacientes

Cuadro 1. Indicaciones aprobadas y recomendaciones de dosificación para dupilumab subcutáneo en regiones globales (Food and Drugs Administration, European Medicines Agency y Japón)

Región	Indicación	Dosis recomendada
Europa	Tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación tipo 2 (caracterizada por aumento de EOS en sangre o FeNO elevado) en adolescentes y adultos controlados de manera inadecuada con dosis altas de CEI más otro tratamiento de mantenimiento.	600 mg de dosis de carga y después 300 mg cada dos semanas en pacientes con asma grave y CEO o con asma grave y dermatitis atópica moderada a severa como comorbilidad. 400 mg dosis de carga y después 200 mg cada dos semanas en todos los demás pacientes.
Estados Unidos/ México*	Tratamiento de mantenimiento complementario en pacientes ≥ 12 años de edad, con asma de moderada a grave fenotipo eosinofílico o con asma dependiente de CEO.*	600 mg de dosis de carga y después 300 mg cada dos semanas (régimen inicial recomendado para pacientes con asma dependiente de CEO o con dermatitis atópica moderada a grave como comorbilidad). 400 mg de dosis de carga y después 200 mg cada dos semanas en caso de no existencia de enfermedad por inflamación tipo 2.*
Japón	Tratamiento complementario en pacientes de edad ≥ 12 años con asma bronquial grave o intratable que no se controla con el tratamiento existente que tienen biomarcadores apropiados de inflamación tipo 2	600 mg de dosis de carga y luego 300 mg cada dos semanas

*Se espera que la aprobación y dosificación recomendada en México por parte de las agencias regulatorias nacionales vayan en línea con la indicación actual en Estados Unidos. EOS = eosinófilos, FeNO = de óxido nítrico exhalado, CEI = corticosteroides inhalados, CEO = corticosteroides sistémicos orales,

tratados con dupilumab y en menos de 0.5 % de los pacientes tratados con placebo. La cuenta de eosinófilos en sangre declinó hasta cerca de niveles basales durante el tratamiento.¹⁶ La eosinofilia que se observó en los pacientes tratados con dupilumab fue transitoria y no provocó cambios en la terapia base o discontinuación en los estudios pivotaes ni incremento en la presentación de gravedad de la enfermedad, algo importante dado que el mecanismo de acción, la producción y activación eosinofílica de la médula ósea es íntegra, lo cual tampoco favoreció un incremento en las infecciones parasitarias.^{13,16}

Seguridad cardiovascular

En el estudio controlado con placebo de un año en sujetos con asma, eventos tromboembólicos cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no fatales y accidentes cerebrovasculares no fatales) fueron reportados en un paciente (0.2 %) del grupo con 200 mg de dupilumab cada dos semanas, en cuatro (0.6 %) del grupo con 300 mg de dupilumab cada dos semanas y en dos (0.3 %) del grupo placebo.^{7,11}

Inmunogenicidad

Como sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad. La detección de formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia observada de AAD en un ensayo puede estar influida por diversos factores, incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de muestras, el momento de recolección de muestras, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes.

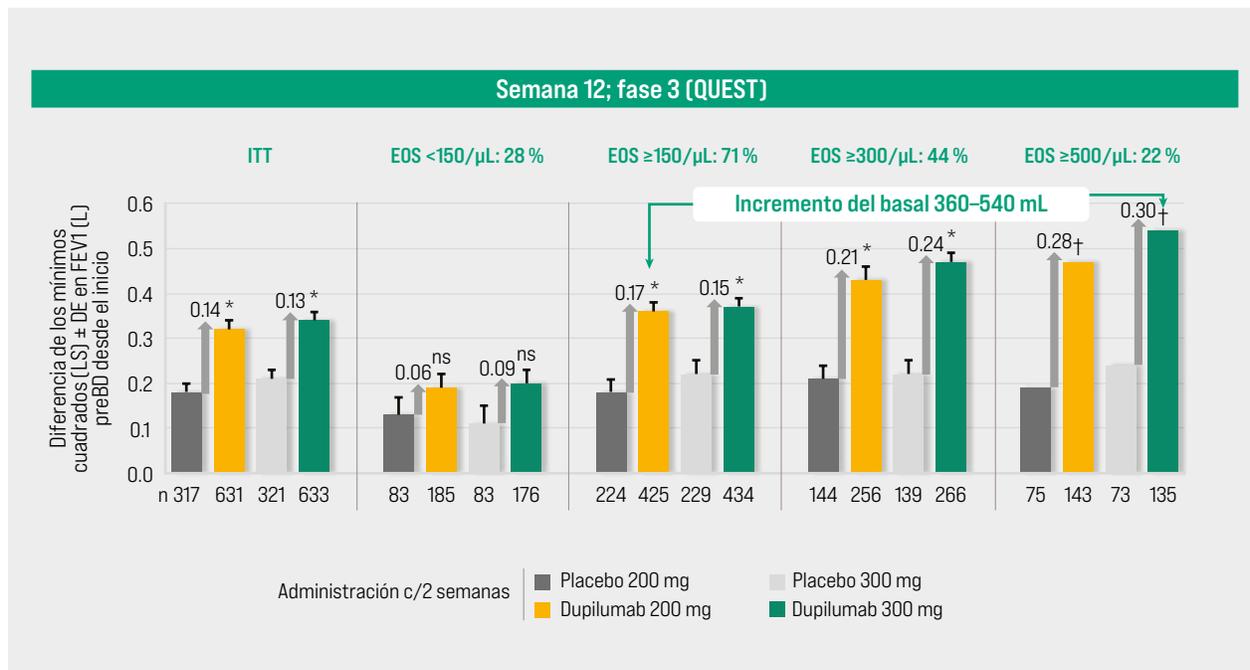


Figura 10. Cambios absolutos en FEV1 prebroncodilatador con niveles basales de EOS. Es probable que los cambios en el FEV1 de 0.1 a 0.2 L sean clínicamente importantes (conforme se indicó en un taller de trabajo de los Institutos Nacionaels de Salud de Estados Unidos). * $p < 0.001$, † $p < 0.05$. DE = desviación estándar, EOS = eosinófilos, FEV1 = volumen espiratorio forzado en el primer segundo; ITT = intención de tratar, LS = mínimos cuadrados, preBD = prebroncodilatador, ns = no significativo.

Aproximadamente el 6 % de los sujetos con dermatitis atópica o asma que recibió 300 mg de dupilumab cada dos semanas durante 52 semanas desarrollaron AAD; de este porcentaje, aproximadamente 2 % exhibió respuesta persistente a AAD y aproximadamente 2 % tuvo anticuerpos neutralizantes.^{7,8} Alrededor de 9 % de los sujetos con asma que recibieron 200 mg de dupilumab cada dos semanas desarrollaron AAD; de este porcentaje, aproximadamente 4 % exhibió respuestas persistentes a AAD y aproximadamente 4 % tuvo anticuerpos neutralizantes.^{7,10}

Los títulos de anticuerpos detectados tanto en los sujetos tratados con dupilumab como con placebo fueron generalmente bajos. En los sujetos que recibieron dupilumab, el desarrollo de un alto título de anticuerpos hacia dupilumab estuvo asociado a una menor concentración sérica de dupilumab. Todavía no se tiene suficiente información si dupilumab (a través de la inhibición de señalización de IL-4/IL-13) podría afectar las respuestas inmunes contra infecciones parasitarias (helmintos).^{7,8,20} Por consiguiente, tales infecciones deben investigarse y tratarse antes de iniciar el anticuerpo monoclonal, aunque si ocurren durante la terapia con dupilumab no se ha visto que el tratamiento antiparasitario afecte el resultado. En general se recomienda suspender dupilumab temporalmente en los pacientes que no respondan al tratamiento.^{7,8,20}

Dosis y administración de dupilumab

Las indicaciones de prescripción para asma en las cuales está aprobado dupilumab en distintas partes del mundo se resumen en el cuadro 2, en el que se especifican las dosis

recomendadas y los detalles de administración. Dupilumab puede ser administrado por el propio paciente, el cuidador (después de la capacitación adecuada) o el profesional de la salud a través de inyección subcutánea en el muslo, abdomen o cara lateral superior del brazo (especialmente si es administrado por alguien que no sea el paciente), cambiando de preferencia el sitio de inyección.^{7,8,20} Dupilumab debe inyectarse por lo menos a 5 cm de distancia alrededor del ombligo y debe evitarse su administración en caso de que la piel este erosionada o con excoriaciones, con signos de cicatrización, con presente hipersensibilidad en el área o si esta se encuentre gravemente inflamada debido a dermatitis atópica.^{7,8,20} Para pacientes que toman de forma concomitantemente CEO y que experimentan una mejoría clínica con dupilumab, la dosis de CEO puede reducirse,⁸ aunque cualquier reducción deberá considerarse después de iniciar dupilumab.^{7,8} El tratamiento no debe usarse para resolver síntomas agudos de asma, exacerbaciones, broncoespasmo agudo, crisis asmáticas o estado asmático.^{7,8} La información de la prescripción local debe ser consultada para conocer los detalles sobre la preparación y administración de dupilumab, uso en poblaciones especiales, contraindicaciones y otras advertencias y precauciones.

Lugar de dupilumab en el tratamiento del asma

Los objetivos clave del tratamiento del asma incluyen reducir la probabilidad de daño o remodelación en las vías respiratorias, las exacerbaciones y los efectos adversos relacionados con los tratamientos o medicamentos y, por ende, la carga general de la enfermedad.^{43,45} Por ello, se recomienda un enfoque de tratamiento gradual o escalonado, con una evaluación adecuada en función de la gravedad actual de la enfermedad, haciendo ajustes a partir de la reevaluación constante.^{46,47} Aunque un porcentaje mayoritario de los pacientes alcanza un control de la enfermedad con un esquema de tratamiento habitual^{48,49} (por ejemplo, CEI, combinados o no con LABA, etcétera), algunos pacientes no lo logran. En un número significativo de estos pacientes con presentaciones más graves de asma, las terapias biológicas específicas han sido un avance importante en el tratamiento.^{2,50}

La importancia de los agentes biotecnológicos en el asma es particularmente evidente en la reciente guía de la Global Initiative for Asthma, tanto para el asma de difícil control y asma grave,^{2,51,52,53} la cual recomienda que se consideren como tera-

Cuadro 2. Eventos adversos en fase 2b y fase 3 (QUEST): resultados agrupados

Evento adverso (%)	Dupilumab 200 mg c/2 semanas (n = 779) Fase 2b	Dupilumab 300 mg c/2 semanas (n = 788) Fase 3	Placebo (n = 792)
Reacciones en sitio de aplicación*	111 (14 %)	144 (18 %)	50 (6 %)
Dolor orofaríngeo	13 (2 %)	19 (2 %)	7 (1 %)
Eosinofilia [†]	17 (2 %)	16 (2 %)	2 (< 1 %)

Los eventos adversos ocurren en 1% o más de los grupos de dupilumab y son mayores que en el grupo placebo (grupo de seguridad a seis meses).

*Incluyen eritema, edema, prurito, dolor e inflamación.

[†]Eosinofilia = eosinófilos en sangre ≥ 3000 células/ μ L o niveles considerados por el investigador como un evento adverso. Ningún paciente cumplió con los criterios para condiciones eosinofílicas serias.

pías complementarias en pacientes con asma grave con inflamación tipo 2 que tienen exacerbaciones, control deficiente de los síntomas con altas dosis de CEI más LABA, que presentan biomarcadores de fenotipos eosinofílicos/alérgicos o con necesidad de CEO como terapia de mantenimiento. Varios documentos y guías establecen que la elección del agente biotecnológico inicial más adecuado puede ser seleccionado en función de las características particulares de los biomarcadores de inflamación tipo 2 y teniendo en cuenta factores que pueden predecir una buena respuesta al mismo^{51,53} o en relación a factores clínicos que se desean modificar o impactar (por ejemplo, función pulmonar).^{54,55} Dupilumab es el primer biotecnológico dirigido a la señalización de IL-4/IL-13 en asma y, con este mecanismo único, al bloquear las rutas de señalización de la inflamación tipo 2 y demostrar la reducción de biomarcadores de este tipo de inflamación, sugeriría que sus efectos sobre la inflamación o alcance terapéutico pudieran ser más amplios que los de los agentes de señalización anti-IL-5. Dupilumab mostró eficacia en varios subgrupos de pacientes con biomarcadores elevados de inflamación tipo 2, incluidos niveles elevados de EOS en sangre o de la FeNO, tendiendo a un resultado terapéutico más destacado en estas subpoblaciones, consistente con las indicaciones con las cuales se aprobó dupilumab y con las que se recomienda en las guías internacionales.^{16,53,54,55}

Hasta la fecha, dupilumab solo ha sido comparado con otros agentes monoclonales indirectamente en metaanálisis de red,^{23,56,57} cuyos hallazgos requieren ser interpretados con precaución debido a la naturaleza de las comparaciones y a la probable heterogeneidad de las poblaciones o los estudios evaluados. Los resultados en este tipo de metaanálisis demostraron que dupilumab podría ser el un anticuerpo monoclonal más eficaz, principalmente en términos de la magnitud de su efecto sobre las puntuaciones de FEV1 y de los cuestionarios de control del asma y calidad de vida en pacientes con asma, así como en las exacerbaciones de asma.^{23,57} Probablemente la razón por la cual dupilumab destaca es porque se trata de un bloqueador de receptor dual para IL-4 e IL-13, en comparación con otros agentes biológicos que bloquean selectivamente vías únicas (por ejemplo, IL-5 o IL-13).⁵⁶ Estos análisis tiene limitaciones al no incluir otros productos biológicos que se han probado en pacientes con asma, como pitakinra, tezepelumab y otros dirigidos a IL-25 e IL-33.⁵⁸

Cabe mencionar que los pacientes que reciben dupilumab para el tratamiento de asma con inflamación tipo 2/fenotipo eosinofílico también pueden experimentar mejoría en comorbilidades fisiopatológicamente inducidas por este tipo de inflamación. La experiencia clínica adicional probablemente ayudará a determinar el alcance de este beneficio potencial,²³ aunque los estudios pivotaes han demostrado este fenómeno al tratar con dupilumab a pacientes con dermatitis atópica y asma comórbida o rinosinusitis crónica; hasta el momento hay evidencia de que las tres afecciones han mejorado con el tratamiento biotecnológico.^{9,17,59,60,61,62,63,64}

Dupilumab fue generalmente bien tolerado en asma y en los ensayos clínicos no aumentó el riesgo de conjuntivitis, evento adverso asociado a este agente en pacientes con dermatitis atópica.^{13,16,43} Aunque con el tratamiento se observaron elevaciones transitorias en los niveles circulantes de EOS, generalmente no tenían consecuencias clínicas ni efectos adversos y es probable que se debieran a la inhibición de la migración de EOS mediada por IL-4 e IL-13 a los tejidos, sin afectar la producción de EOS en la médula ósea médula.

En conclusión, el dupilumab es una opción terapéutica valiosa con una eficacia rápida, sostenida y un perfil de seguridad muy amplio en pacientes menores de 12 años que tienen asma moderada a grave con inflamación tipo 2 fenotipo eosinofílico a pesar del tratamiento convencional o que dependen de CEO para controlar la enfermedad.

Referencias

1. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma-present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(1):57-65. DOI: 10.1038/nri3786
2. 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
3. Bagnasco D, Ferrando M, Varricchi G, Passalacqua G, Canonica GW. A critical evaluation of anti-IL-13 and anti-IL-4 strategies in severe asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;170(2):122-131. DOI: 10.1159/000447692
4. Kortekaas-Krohn I, Bai SM, Golebski K. The role of innate lymphoid cells in airway inflammation: evolving paradigms. *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24(1):11-17. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000435
5. Corren J. New targeted therapies for uncontrolled asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(5):1394-1403. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.03.022
6. Diamont Z DS-E. Type 2 inflammation and the evolving profile of uncontrolled persistent asthma. *Eur Med J.* 2018;3(4):24-33. Disponible en: <https://emj.emg-health.com/wp-content/uploads/sites/2/2018/12/Type-2-Inflammation-and-the-Evolving....pdf>
7. Food and Drug Administration. Dupixent (dupilumab) injection. EE. UU.; 2019. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761055lbl.pdf
8. Sanofi-Aventis. Dupilumab solution for injection: summary of product characteristics. 2019. [Consultado: 2020 Nov 28]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu>
9. Grey A, Katelaris CH. Dupilumab in the treatment of asthma. *Immunotherapy.* 2019;11(10):859-872. DOI: 10.2217/imt-2019-0008
10. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Wang L, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med.* 2013;368(26):2455-2466. DOI: 10.1056/NEJMoa1304048
11. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet.* 2016;388(10039):31-44. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30307-5
12. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, Papi A, Wenzel SE, Ford LB, et al. Liberty Asthma QUEST: phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate dupilumab efficacy/safety in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. *Adv Ther.* 2018;35(5):737-748. DOI: 10.1007/s12325-018-0702-4
13. 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):2475-2485. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093
14. Corren J, Castro M, Ford LB, Bernstein A, Maroni J, Rowe P, et al. Dupilumab improves asthma outcomes irrespective of frequency of previous asthma exacerbation history. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(2):222-224 e221. DOI: 10.1016/j.anai.2019.04.028
15. 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):2486-2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092
16. Castro M, Rabe KF, Corren J, et al. Dupilumab improves lung function in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. *ERJ Open Res.* 2020;6(1):00204-02019. DOI: 10.1183/23120541.00204-2019
17. Maspero JF, Katelaris CH, Busse WW, et al. Dupilumab efficacy in uncontrolled, moderate-to-severe asthma with self-reported chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2):527-539.e529. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.07.016
18. Bachert C, Hellings PW, Mullol J, Naclerio RM, Chao J, Amin N, et al. Dupilumab improves patient-reported outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2447-2449.e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.03.023
19. Swanson BN TA, Hamilton JD, et al. Dupilumab suppresses fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and biomarkers of type 2 inflammation in adult patients with persistent uncontrolled asthma despite use of medium-to-high dose inhaled corticosteroids plus long-acting beta-agonists (ICS/LABAs). *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(2):AB190. DOI:<https://DOI.org/10.1016/j.jaci.2015.12.752>
20. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency [sitio web]. Japón: Report on the Deliberation Results; 2017. [Consultado: 2020 Nov 28]. Disponible en: <https://www.pmda.go.jp/files/000235351.pdf>

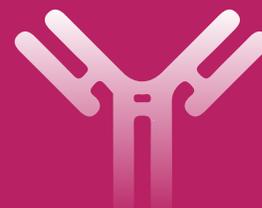
21. Li Z, Radin A, Li M, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of dupilumab in healthy adult subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020;9(6). DOI: 10.1002/cpdd.798
22. Matera MG, Calzetta L, Rogliani P, Cazzola M. Monoclonal antibodies for severe asthma: Pharmacokinetic profiles. *Respir Med.* 2019;153:3-13. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.05.005
23. Calzetta L, Matera MG, 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
24. Matera MG, Rinaldi B, Calzetta L, Cazzola M. Pharmacogenetic and pharmacogenomic considerations of asthma treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13(11):1159-1167. DOI: 10.1080/17425255.2017.1391215
25. Wenzel SE, Wang L, Pirozzi G. Dupilumab in persistent asthma. *N Engl J Med.* 2013;369(13):1276. DOI: 10.1056/NEJMc1309809
26. Corren J, Castro M, Chanez P, Fabbri L, Amin N, Mastey V, et al. Dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(1):41-49 e42. DOI: 10.1016/j.anaai.2018.08.005
27. Katial RK, Bensch GW, Busse WW, Chipps BE, Denson JL, Gerber AN, et al. Changing paradigms in the treatment of severe asthma: the role of biologic therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(2S):S1-S14. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.11.029
28. Papi A, Swanson B, Staudinger H, Rowe P, Maroni J, Hamilton J, et al. Dupilumab rapidly and significantly improves lung function and decreases inflammation by 2 weeks after treatment initiation in patients with uncontrolled persistent asthma. *Am J Resp Crit Care Med.* 2017;195:A6444.
29. Castro M, Busse WW, Zhang B, Maroni J, Rowe P, Amin N, Pirozzi G, et al. Dupilumab treatment produces rapid and sustained improvements in FEV1 in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma from the LIBERTY ASTHMA QUEST study. *Am J Resp Crit Care Med.* 2018;197:A6489.
30. Corren J, Bousquet J, Busse WW, Maspero J, Hanania N, Ford LB, et al. Dupilumab suppresses inflammatory biomarkers in asthma patients with or without allergic rhinitis: post hoc analysis of the LIBERTY ASTHMA QUEST Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(2):AB97. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.12.297
31. Ramsahai JM, Hansbro PM, Wark PAB. Mechanisms and management of asthma exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(4):423-432. DOI: 10.1164/rccm.201810-1931CI
32. Pavord I, Ford LB, Corren J, et al. Dupilumab reduces exacerbations and improves lung function in uncontrolled, moderate-to-severe asthma patients regardless of prior exacerbation history in the phase 3 Liberty Asthma Quest Study. *Thorax.* 2018;73(Suppl4):A121-122. DOI: 10.1136/thorax-2018-212555.202
33. Busse WW, Maspero JF, Lu Y, et al. Dupilumab improves clinical outcomes in patients with asthma and perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125(5):565-576. DOI: 10.1016/j.anaai.2020.05.026
34. Busse WW, Maspero JF, Hanania NA, FitzGerald JM, Ford LB, Rice M, et al. Dupilumab improves lung function and reduces severe exacerbation rate in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma with or without comorbid allergic rhinitis: results from the phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST study. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(2):AB97. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.12.296
35. Katelaris C, Rabe K, Corren J, Langton D, Bardin P, Park H, et al. Dupilumab improves asthma outcomes regardless of baseline lung function. *Respirology.* 2019;24:110.
36. Agache I, Rocha C, Beltran J, Song Y, Posso M, Akdis C, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: a systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy.* 2020;75(5):1043-1057. DOI: 10.1111/all.14235
37. Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Casale T, Chivato 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
38. Korn S, Corren J, Castro M, Maspero J, Chen Z, Niemann I, et al. Dupilumab improved asthma control in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma, regardless of exacerbations in the previous year. *Pneumologie.* 2019;73. DOI: 10.1055/s-0039-1678039

39. Castro M, Rabe KF, Brusselle G, Rice MS, Rowe P, Deniz Y, et al. Dupilumab effect on asthma control and health-related quality of life in patients with oral corticosteroid-dependent severe asthma with comorbid chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Eur J Allergy Clin Immunol.* 2019;74(106):77.
40. Weinstein SF, Katial R, Jayawardena S, Pirozzi G, Eckert L, Jooish VN, et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(1):171-177.e171. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.051
41. Maspero J, Busse WW, Katelaris CH, et al. Dupilumab improves health related quality of life in uncontrolled, moderate-to-severe asthma patients with comorbid allergic rhinitis from the phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST study. *Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018;73:30-31.
42. Maspero JF, Rabe KF, Castro M, et al. Dupilumab improves health-related quality of life in patients with oral corticosteroid-dependent, severe asthma with comorbid chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. [Abstract]. *W* 2019;74(Suppl 106):35-36.
43. Munesarao J, Hassali MA, Ibrahim B, Saini B, Ali IAH, Verma AK. It is time to change the way we manage mild asthma: an update in GINA 2019. *Respir Res.* 2019;20(1):183. DOI: 10.1186/s12931-019-1159-y
44. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, Simpson EL, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol.* 2019;181(3):459-473. DOI: 10.1111/bjd.17869
45. Raheison C, Deschildre A, Garcia G, Girodet PO, Taillé C, Moilimard M, et al. Management of mild asthma in 2019-2020: What about new international therapeutic proposals (GINA 2019)? *Rev Mal Respir.* 2020;37(5):427-432. DOI: 10.1016/j.rmr.2020.03.005
46. Hogan AD, Bernstein JA. GINA updated 2019: landmark changes recommended for asthma management. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(4):311-313. DOI: 10.1016/j.anaai.2019.11.005
47. Settipane RA, Kreindler JL, Chung Y, Tkacz J. Evaluating direct costs and productivity losses of patients with asthma receiving GINA 4/5 therapy in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(6):564-572 e563. DOI: 10.1016/j.anaai.2019.08.462
48. McDonald VM, Maltby S, Gibson PG. Severe asthma: can we fix it? Prologue to seeking innovative solutions for severe asthma. *Respirology.* 2017;22(1):19-20. DOI: 10.1111/resp.12956
49. McDonald VM, Yorke J. Adherence in severe asthma: time to get it right. *Eur Respir J.* 2017;50(6):1702191. DOI: 10.1183/13993003.02191-2017
50. Boulet LP, Reddel HK, Bateman E, Pedersen S, FitzGerald JM, O'Byrne PM. The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later. *Eur Respir J.* 2019;54(2):1900598. DOI: 10.1183/13993003.00598-2019
51. Rogliani P, Calzetta L, Matera MG, Laitano R, Ritondo BL, Cazzola M, et al. Severe asthma and biological therapy: when, which, and for whom. *Pulm Ther.* 2020;6(1):47-66. DOI: 10.1007/s41030-019-00109-1
52. Asthma: updated diagnosis and management recommendations from GINA. *Am Fam Physician.* 2020;101(12):762-763.
53. Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and management. EE. UU.: Global Initiative for Asthma; 2019. Disponible en: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>
54. Agache I, Akdis C, Akdis M, Canonica GW, Casale T, Chivato T, et al. EAAACI biologicals guidelines - recommendations for severe asthma. *Allergy.* 2020. DOI: 10.1111/all.14425
55. Agache I, Song Y, Rocha C, Beltran J, Posso M, Steiner C, et al. Efficacy and safety of treatment with dupilumab for severe asthma: a systematic review of the EAAACI guidelines-recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy.* 2020;75(5):1058-1068. DOI: 10.1111/all.14268
56. 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
57. 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
58. Koczulla AR, Vogelmeier CF, Garn H, Renz H. New concepts in asthma: clinical phenotypes and pathophysiological mechanisms. *Drug Discov Today.* 2017;22(2):388-396. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.11.008
59. Jonstam K, Swanson BN, Mannent LP, Tian N, Wang Y, Zhang D, et al. Dupilumab reduces local type 2 pro-inflammatory biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy.* 2019;74(4):743-752. DOI: 10.1111/all.13685

60. Xu X, Zheng Y, Zhang X, He Y, Li C. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *Oncotarget*. 2017;8(65):108480-108491. DOI: 10.18632/oncotarget.22499
61. Laidlaw TM, Mulloj J, Fan C, Zhang D, Amin N, Khan A, et al. Dupilumab improves nasal polyp burden and asthma control in patients with CRSwNP and AERD. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2462-2465.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.03.044
62. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10209):1638-1650. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1
63. Thaci D, Simpson EL, Deleuran M, Kataoka Y, Chen Z, et al. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2). *J Dermatol Sci*. 2019;94(2):266-275. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2019.02.002
64. de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1083-1101. DOI: 10.1111/bjd.16156
65. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35-50. DOI: 10.1038/nrd4624

Benralizumab: efficacy and safety in patients with severe eosinophilic asthma

Benralizumab: eficacia y seguridad en pacientes con asma grave eosinofílica



Genny Chaia,¹ Ubaldo Martín,² Arturo Cortés-Telles,³ Fernando Morett,⁴ José Julio Gutiérrez-Mujica,⁵ Adriana Zepeda-Gómez,¹ Alberto Hegewisch,¹ Rogelio Ramses Hernández¹

¹AstraZeneca, Medical Affairs, Ciudad de México, México

²AstraZeneca, Research and Development, Maryland, Estados Unidos

³Secretaría de Salud, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax, Yucatán, México

⁴AstraZeneca, Medical Affairs, Jalisco, México

⁵AstraZeneca, Medical Affairs, Nuevo León, México

ORCID

Genny Chaia, 0000-0001-9683-0807; Ubaldo Martín, 0000-0002-0089-7677;

Arturo Cortés-Telles, 0000-0002-5322-5604; Fernando Morett, 0000-0002-1040-0329;

José Julio Gutiérrez-Mujica, 0000-0002-2078-0169; Adriana Zepeda-Gómez, 0000-0003-3095-6874;

Alberto Hegewisch, 0000-0001-6613-3648; Rogelio Ramses Hernández, 0000-0003-3936-6977

Correspondencia: Genny Chaia. drachaia@hotmail.com

Recibido: 2020-09-07

Aceptado: 2020-10-27

DOI: 10.29262/ram.v67i7.807

Este artículo debe citarse como: Chaia G, Martín U, Cortés-Telles A, Morett F, Gutiérrez-Mujica JJ, Zepeda-Gómez A, et al. Rev Alerg Mex. 2020;67 Supl 3:s59-s82.

Abstract

Severe asthma carries a disproportionately high health burden and about half of adults with this pathology have an eosinophilic phenotype. In these patients, in addition to the production of eosinophils in bone marrow, local eosinopoiesis mechanisms are activated in lung tissue. Benralizumab is a humanized monoclonal antibody, which joins with high affinity and specificity to the alpha subunit of the interleukin 5 receptor on the surface of eosinophils and other cells. The main differentiator of its mechanism of action is related to the removal of a fucose residue in Fc, which increases up to 50 times the affinity to natural killer cells with eosinophil apoptosis by antibody-dependent cell cytotoxicity, that leads to a direct, rapid and nearly complete depletion in both peripheral blood and bone marrow. Additionally, benralizumab reduces ≥ 90 % of eosinophils in lung tissue and sputum. Several controlled and real-life clinical studies have shown that this action over eosinophils is related to increased asthma control and



decreased future risk. The safety profile is adequate without documenting parasitic infestations or long-term adverse effects related to the reduction of eosinophils.

Key words: Benralizumab; Asthma; Eosinophils; Interleukin 5

Resumen

El asma grave conlleva una carga de salud desproporcionadamente alta y cerca de la mitad de los adultos con esta patología tiene un fenotipo eosinofílico. En estos pacientes, aunado a la producción de eosinófilos en médula ósea, se activan mecanismos de eosinopoyesis local en tejido pulmonar. Benralizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une con alta afinidad y especificidad a la subunidad alfa del receptor de interleucina 5 sobre la superficie de eosinófilos y otras células. El principal diferenciador de su mecanismo de acción se relaciona con la remoción de un residuo de fucosa en la Fc, lo cual incrementa hasta 50 veces la afinidad a células *natural killer* con apoptosis de eosinófilos mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, resultando en una reducción rápida y cercana al 100 %, tanto en suero como en médula ósea. Adicionalmente, benralizumab reduce ≥ 90 % los eosinófilos en tejido pulmonar y esputo. En diversos estudios clínicos controlados y en vida real se ha demostrado que esto se traduce en incremento actual del control del asma y disminución del riesgo futuro. El perfil de seguridad es adecuado sin haberse documentado infestaciones parasitarias ni efectos adversos a largo plazo relacionados con la reducción de los eosinófilos.

Palabras clave: Benralizumab; Asma; Eosinófilos; Interleucina 5

Abreviaturas y siglas

AAD, anticuerpos antidroga

ACQ-6, Cuestionario de Control de Asma de seis puntos

ACT, Asthma Control Test

AQLQ, Cuestionario de Calidad de Vida del Paciente con Asma

CEI, corticosteroide inhalado

CEO, corticosteroide oral

CES, corticosteroide sistémico

GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos

IL-5, interleucina 5

LABA, agonista beta 2-adrenérgico de acción prolongada

VEF1, volumen espiratorio forzado en el primer segundo

Introducción

El asma es una de las enfermedades no transmisibles más comunes y algunos pacientes tienen un gran impacto funcional, emocional, económico y en calidad de vida. El asma grave representa un subgrupo de individuos con una carga de salud desproporcionadamente alta, quienes requieren tratamiento con corticosteroides inhalados (CEI) a dosis altas en combinación con un broncodilatador de larga duración y habitualmente otros controladores, incluyendo corticosteroides sistémicos (CES). Aún con dichos tratamientos, un número importante de pacientes no alcanza el control o este se pierde al intentar disminuir las dosis de los fármacos. A esto se suma, en paralelo, el incremento en riesgo a largo plazo de diversas comorbilidades por uso de CES.^{1,2}

Aproximadamente la mitad de los adultos con asma grave tiene un fenotipo eosinofílico. En comparación con otros pacientes, los eosinófilos se encuentran más elevados

en tejido pulmonar (tanto por liberación desde la médula ósea como por mecanismos de eosinopoyesis local), demostrando una mayor activación y supervivencia y dirigiendo una respuesta inflamatoria agresiva que provoca exacerbaciones repetidas que potencialmente se pueden asociar a pérdida acelerada de la función pulmonar. Su proteína básica principal se ha relacionado con broncoconstricción persistente por un efecto antagónico en el receptor M2 y también se ha involucrado a los eosinófilos de forma activa en el proceso de remodelación mediante la secreción de MMP-9 y TGF- β .^{3,4,5,6}

Los anticuerpos monoclonales surgen como respuesta a una necesidad no resuelta en el control de la enfermedad, así como para disminuir o, incluso, suspender los CES y con ello evitar complicaciones subsecuentes. Uno de los retos principales es elegir el anticuerpo monoclonal adecuado para cada paciente, lo cual implica conocer las vías de inflamación involucradas. Un reto adicional estriba en desarrollar biomarcadores específicos y fáciles de obtener que proporcionen la mejor información respecto a quién responderá a estos tratamientos.⁷

Papel de los eosinófilos en pacientes con asma grave eosinofílica

Desde hace muchos años se ha estudiado el papel de los eosinófilos en la fisiopatología del asma T2-alta y en las exacerbaciones. Se ha demostrado una relación entre la inflamación eosinofílica y la gravedad de la enfermedad, el control de la enfermedad, la pérdida de función pulmonar y el riesgo de exacerbaciones graves.^{8,9,10}

El eosinófilo es la célula de confluencia entre las vías de inflamación alérgica y no alérgica. En la vía alérgica, la fuente primaria de interleucina 5 (IL-5) son los linfocitos Th2 y en la no alérgica, las células linfoides innatas tipo 2; cabe destacar que estas células pueden producir cientos de veces la cantidad de IL-5 que producen los linfocitos Th2, siendo de gran importancia en el fenotipo del asma eosinofílica de inicio tardío.¹¹ Los eosinófilos son los coordinadores de la respuesta inflamatoria a través de la liberación de diferentes enzimas y citocinas que, a su vez, activan otras líneas celulares, contribuyendo con la amplificación de las vías inflamatorias y dando lugar al daño pulmonar que produce las manifestaciones clínicas de la enfermedad (figura 1).¹²

La IL-5 es fundamental para la inducción, mantenimiento y amplificación de la inflamación eosinofílica; su receptor se encuentra sobre la superficie de los eosinófilos, basófilos, células progenitoras de eosinófilos y células linfoides innatas tipo 2 que residen en el pulmón.^{13,14}

Los eosinófilos se producen en la médula ósea de huesos largos por acción de la IL-5 y son liberados al torrente sanguíneo hasta alcanzar los tejidos donde ejercen su acción. Una proporción celular en esputo mayor al 3 % sugiere, con un alto grado de certeza, que hay compromiso inflamatorio de origen eosinofílico, aunque algunos expertos refieren valores menores (1.5 a 2 %).¹⁵ Sin embargo, realizar una cuantificación celular en esputo requiere tiempo y experiencia para la toma de la muestra, así como participación de un patólogo experto, lo cual hace que su uso sea limitado en México.

Dada la dificultad mencionada para el análisis de la celularidad en esputo, se han realizado diversos estudios que buscan una correlación entre el recuento de eosinófilos en esputo con los niveles en sangre periférica, documentándose que un número de eosinófilos séricos > 220 células/ μ L correlaciona con eosinófilos en esputo > 3 %, con una sensibilidad de 86 % y especificidad de 79 %.¹⁶ Adicionalmente, Ortega *et al.* demostraron que la mayoría de los pacientes con eosinófilos séricos entre 150 y 300 células/ μ L suele tener eosinofilia en vía aérea.¹⁷

En años recientes se ha identificado que en los pacientes con asma grave eosinofílica se activan diferentes mecanismos celulares y autoinmunes de eosinopoyesis local en

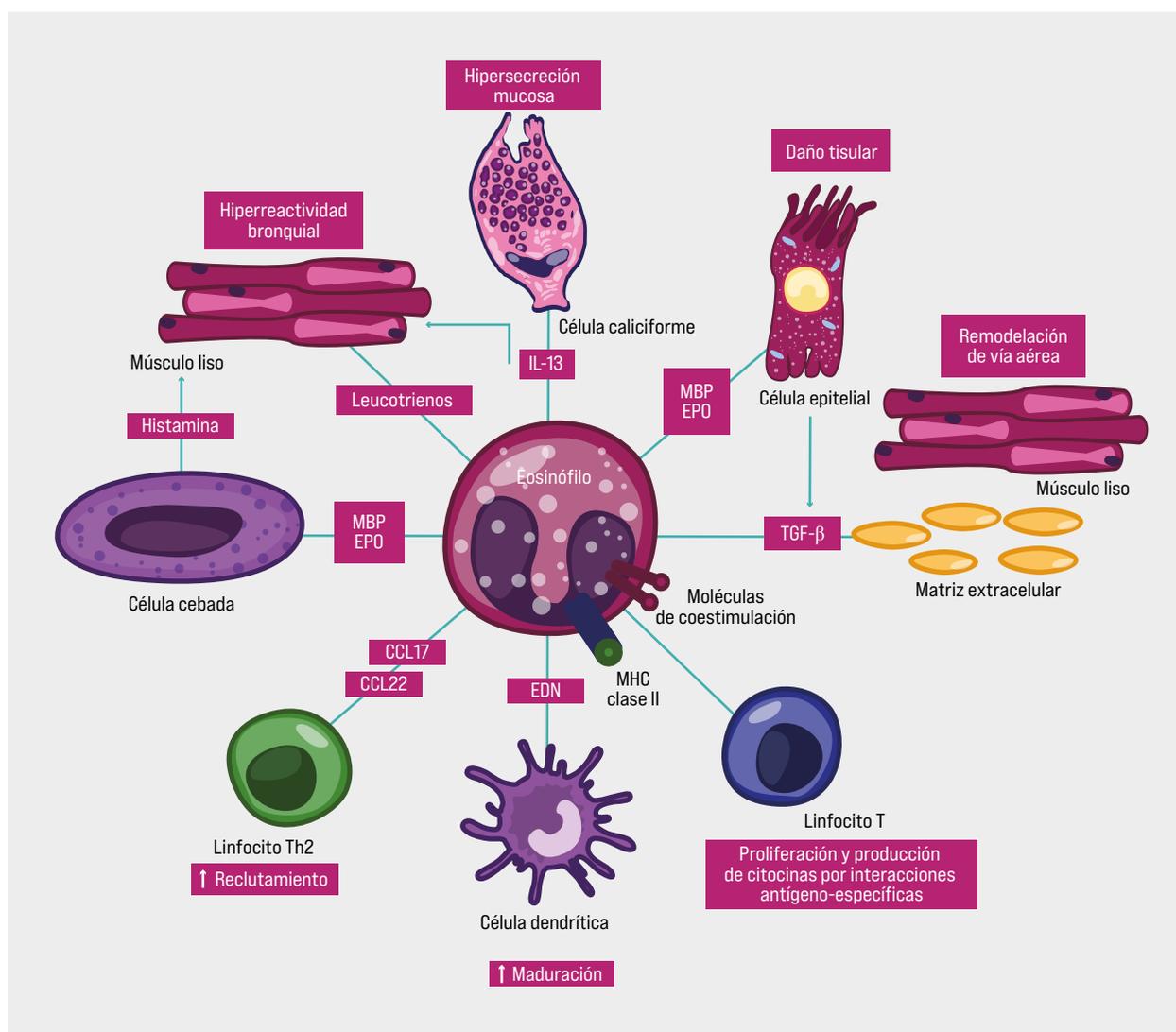


Figura 1. Papel central de los eosinófilos en la fisiopatología del asma. Los eosinófilos activos en tejidos, a través de la liberación de mediadores que impactan en la función de diversas células, provocan todas las manifestaciones agudas y crónicas que tienen lugar en la vía aérea de pacientes con asma, así como la magnificación y persistencia de la inflamación. IL = interleucina, MBP = proteína básica principal, EPO = peroxidasa del eosinófilo, TGF-β = factor transformante de crecimiento beta, MHC = complejo principal de histocompatibilidad, EDN = neurotoxina derivada del eosinófilo.

tejido pulmonar. Estos mecanismos involucran células progenitoras y células linfoides innatas tipo 2 que residen en pulmón y expresan sobre su superficie el receptor de IL-5 (IL-5R), favoreciendo la producción, activación y supervivencia de los eosinófilos. También pueden involucrar interleucinas diferentes a la IL-5, como IL-13, factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), linfopoyetina estromal tímica (TSLP), IL-25 e IL-33 (figura 2).¹⁴

Dado el papel fundamental de la IL-5, el desarrollo de un anticuerpo monoclonal con dicho blanco terapéutico es una estrategia adecuada para mejorar el control del asma grave eosinofílica. Sin embargo, en algunos pacientes, a pesar del tratamiento con antagonistas de la IL-5 circulante, se observa únicamente un descenso parcial en el número

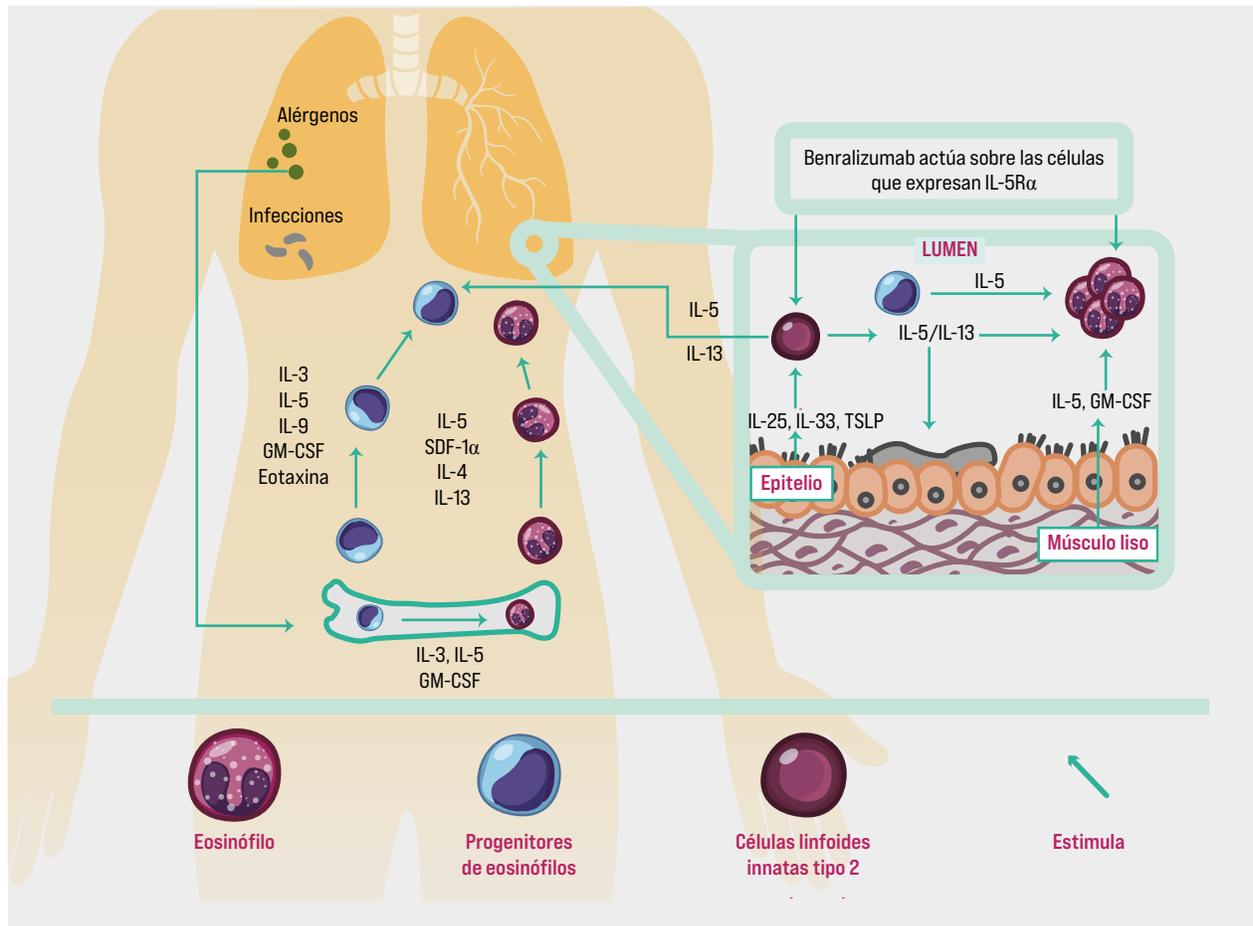


Figura 2. Mecanismos locales y sistémicos de producción de eosinófilos. Los eosinófilos se producen en la médula ósea por inducción de la IL-5 desde donde pasan al torrente sanguíneo en su paso hacia los pulmones. Adicionalmente, en los pulmones existen mecanismos de eosinopoyesis local o *in situ* que involucran células progenitoras de eosinófilos (EoPs) y linfoides innatas tipo 2 (ILC2), con estímulo no solo de IL-5 sino de otras interleucinas y factores de crecimiento. Benralizumab tiene acción sobre la inflamación eosinofílica proveniente de ambas vías debido a que actúa directamente sobre el eosinófilo y también sobre EoPs e ILC2. GM-CSF = factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos, SDF-1 α = factor derivado del estroma-1 α , TSLP = linfopoyetina estromal tímica.

de células progenitoras de eosinófilos (CD34+ 45+ IL-5R α +), ocasionando persistencia de eosinófilos en la vía aérea, lo que impide alcanzar el control de la enfermedad y la reducción en el uso de CES.¹⁴ Debido a que dichas células progenitoras también expresan el receptor de IL-5, benralizumab tiene acción sobre ellas con apoptosis por medio de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, tal como ocurre con los eosinófilos.

Descripción del anticuerpo monoclonal y mecanismo de acción

Benralizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 kappa, cuya región Fab se une con alta afinidad y especificidad a la subunidad alfa del receptor de IL-5 sobre la superficie de eosinófilos y otras células que lo expresan como basófilos, células progenitoras de eosinófilos y células linfoides innatas tipo 2 residentes en tejido pulmonar. Su

región Fc se une a los linfocitos citolíticos naturales (células *natural killer*), actuando como un puente entre estas células y los eosinófilos; esto activa un mecanismo de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos con apoptosis de eosinófilos.

Benralizumab se produce en células de ovario de hámster chino que carece de la enzima α -1,6-fucosiltransferasa, lo cual ocasiona falta de una molécula de fucosa en el componente de azúcar del dominio CH2 en la región Fc; esta propiedad afucosilada incrementa de cinco a 50 veces la afinidad por el receptor $Fc\gamma RIII\alpha$ sobre la superficie de las células *natural killer* y potencia en más de 1000 veces la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos con apoptosis de eosinófilos, resultando en una reducción cercana al 100 % en el recuento de los mismos, tanto en sangre periférica como en médula ósea. Lo anterior es el diferenciador principal del mecanismo de acción de benralizumab (figura 3). En un estudio clínico fase II se documentó que dicha reducción de eosinófilos suele ser muy rápida, incluso en las 24 horas siguientes a la primera dosis. Es importante resaltar que, en adición a este mecanismo de acción, la unión de la región Fab de benralizumab a la cadena α del receptor de IL-5 con una constante de disociación de 11 pM bloquea efectivamente al receptor, ya que impide la unión de la IL-5 con heterodimerización de las subunidades α y β y la subsecuente activación de vías de señalización.^{18,19,20}

En adición a la reducción en el recuento sérico y en médula ósea de los eosinófilos, benralizumab logra una reducción de los eosinófilos > 90 % tanto en tejido pulmonar como en esputo (figura 4),²¹ a diferencia de lo que ocurre con otros anticuerpos monoclonales, lo cual pudiera estar en relación con su acción directa sobre los eosinófilos y otras células involucradas en eosinopoyesis sistémica y local.

Cabe resaltar que la apoptosis de los eosinófilos se lleva a cabo sin liberación de las proteínas contenidas en sus gránulos. Dos estudios independientes reportaron que las concentraciones de neurotoxina derivada del eosinófilo y la proteína catiónica eosinofílica se redujeron proporcionalmente con el conteo de eosinófilos posterior a la administración de benralizumab.²² Finalmente, dado que benralizumab se une al receptor y no a la IL-5 circulante, las posibilidades de que se formen complejos inmunes con complicaciones inflamatorias asociadas son bajas.¹⁴

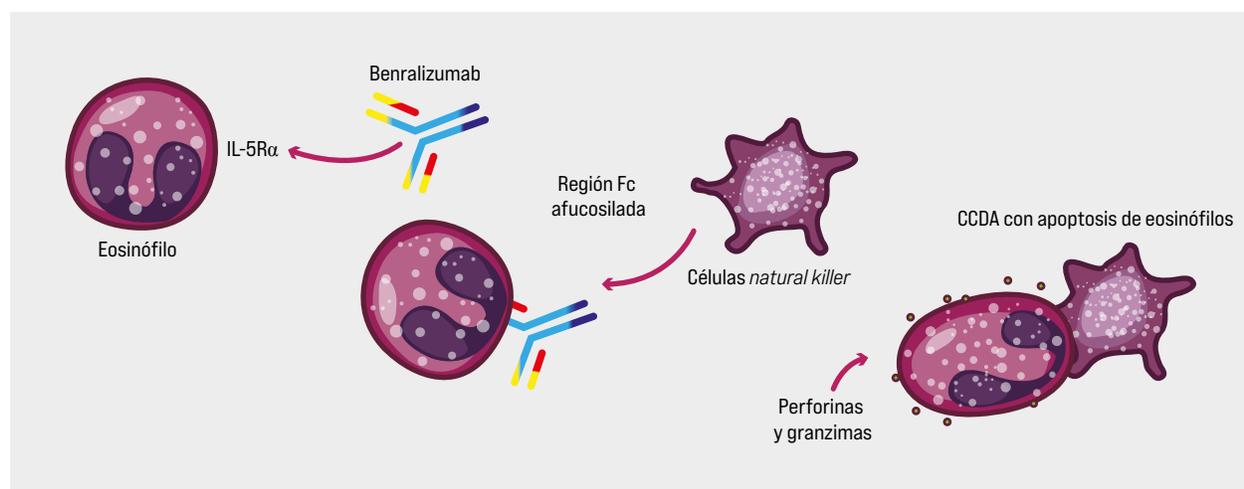


Figura 3. Mecanismo de acción de benralizumab. Benralizumab no se fija a la IL-5 circulante, si no a la cadena α del receptor de IL-5 [IL-5R] sobre la superficie de los eosinófilos y otras células que lo expresan. La falta de fucosa en su Fc atrae células *natural killer*, las cuales se unen al eosinófilo marcado por el anticuerpo monoclonal y dan lugar a apoptosis mediante un mecanismo de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA).

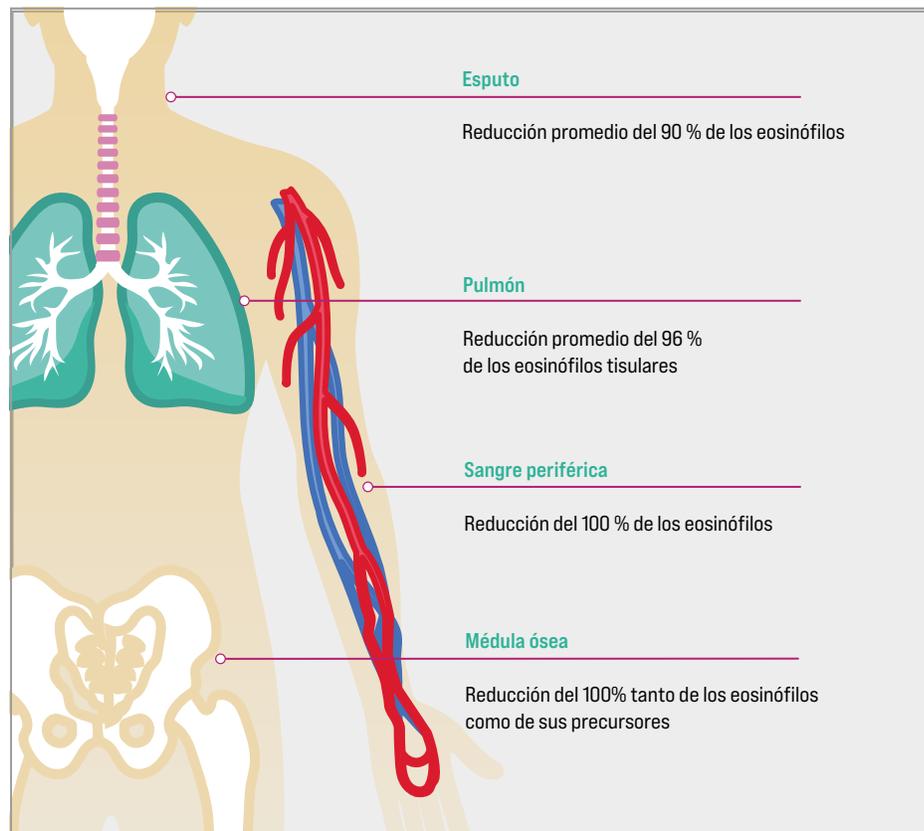


Figura 4. Porcentaje de reducción de eosinófilos en diferentes compartimentos posterior a la administración de benralizumab.

Estudios de eficacia

Múltiples ensayos clínicos de fases 1, 2 y 3 han demostrado la eficacia y tolerabilidad de benralizumab en pacientes con asma grave eosinofílica.²³

En estudios fase 1 se evaluó la farmacocinética y farmacodinamia de benralizumab mediante dosis crecientes (0.0005-3 mg/kg), observándose disminución persistente de los eosinófilos dependiente de dosis. Además, se documentó la eliminación de eosinófilos y precursores en médula ósea.²³

Posteriormente, un ensayo fase 2a incluyó a 106 pacientes con > 2 % de eosinófilos en esputo o fracción exhalada de óxido nítrico > 50 ppb que habían experimentado entre dos y seis exacerbaciones de asma en el año anterior a pesar del uso de dosis media o alta de CEI y agonistas beta 2-adrenérgicos de acción prolongada (LABA); los pacientes fueron divididos al azar en cuatro grupos para recibir inyecciones subcutáneas de placebo o benralizumab a dosis de 2 mg, 20 mg y 100 mg. El objetivo fue analizar la tasa anual de exacerbaciones a la semana 52. En los pacientes que recibieron benralizumab se documentó una reducción del 33, 45 y 36 %, respectivamente, a la dosis señalada. También se documentó un aumento del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) a la semana 52 en pacientes que estuvieron bajo tratamiento con benralizumab, en particular, en aquellos con recuento de eosinófilos mayor a 300 células/ μ L (aumento de 28.1 %) y que recibieron una dosis de 100 mg. Un segundo estudio fase 2b obtuvo resultados similares.²³

Cuadro 1. Criterios de inclusión en SIROCCO y CALIMA

Asma diagnosticada por un médico.

Edad entre 12 y 75 años.

Peso > 40 kg.

Tratamiento con CEI/LABA en dosis media/alta durante el año previo (para los adultos en SIROCCO únicamente CEI/LABA en dosis alta).

Al menos dos exacerbaciones graves en los últimos 12 meses (amercitando ciclos de CEO o incremento temporal en dosis de mantenimiento de CEO).

VEF1 prebroncodilatador < 80 % del valor predicho (< 90 % en adolescentes).

Reversibilidad posbroncodilatador ≥ 12 % y ≥ 200 mL en los últimos 12 meses.

ACQ-6 ≥ 1.5 al momento de ingreso al estudio.

VEF1 = volumen espiratorio forzado en el primer segundo, CEI = corticosteroide inhalado, LABA = agonista beta 2-adrenérgico de acción prolongada, CEO = corticosteroide oral, ACQ = Cuestionario de Control de Asma de seis puntos.

Posteriormente, los resultados de fases tempranas se corroboraron en diversos ensayos clínicos fase 3. El programa WINDWARD consta de seis estudios fase 3, que incluyen un total de 3068 pacientes de 26 países, que fueron diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de benralizumab en grandes poblaciones de pacientes con asma grave: SIROCCO, CALIMA, ZONDA, BORA, BISE y GREGALE.²³

SIROCCO fue un ensayo clínico doble ciego, con asignación al azar, de grupos paralelos, controlado con placebo, realizado en 374 centros de investigación clínica en 17 países (México participó con 21 pacientes de cuatro centros) y seguimiento por 48 semanas.

Los criterios de inclusión y los desenlaces primarios y secundarios estudiados se presentan en los cuadros 1 y 2. Se evaluaron dos regímenes del tratamiento activo: uno con administraciones cada cuatro semanas y el otro, cada ocho. Se incluyeron 1205 pacientes distribuidos de la siguiente manera: 407 al grupo placebo; 400 sujetos a 30 mg de benralizumab cada cuatro semanas; 398 sujetos a 30 mg de benralizumab cada ocho semanas. Los resultados mostraron que en la semana 48, al comparar con placebo, las tasas de exacerbación de asma se redujeron en 45 y 51 %, respectivamente, en los subgrupos de tratamiento con benralizumab cada cuatro y cada ocho semanas con > 300 eosinófilos/ μ L. En tanto, los pacientes con < 300 células/ μ L, la tasa de exacerbación anual disminuyó en 17 a 30 %. Adicionalmente, ambas dosis de benralizumab mejoraron significativamente el VEF1 prebroncodilatador, con incremento medio respecto al grupo placebo de 106 y 159 mL en los regímenes cada cuatro y cada ocho

Cuadro 2. Desenlaces primarios y secundarios estudiados en SIROCCO y CALIMA**Primarios**

- Índice anual de tasa de exacerbaciones *versus* placebo (número total de exacerbaciones \times 365/duración total de seguimiento en cada grupo).

Secundarios clave

- Cambio en VEF1 prebroncodilatador.
- Cambio en puntuación total de síntomas de asma.

Secundarios adicionales

- Tiempo hasta la primera exacerbación de asma.
- Tasa anual de exacerbaciones asociadas con visita a un servicio de urgencias u hospitalización.

VEF1 = volumen espiratorio forzado en el primer segundo

semanas, respectivamente (290 y 298 mL respecto a la basal, respectivamente). Cabe señalar que los síntomas de asma únicamente mejoraron en el grupo de pacientes bajo el esquema de tratamiento cada ocho semanas.²⁴

El estudio CALIMA incluyó 1306 pacientes con asma bajo los criterios comentados previamente. Se asignaron al azar 440 pacientes a placebo, 425 al grupo de benralizumab cada cuatro semanas y 441 al grupo de cada ocho semanas. En comparación con placebo, los regímenes cada cuatro y cada ocho semanas disminuyeron significativamente las tasas anuales de exacerbaciones de asma en 36 y 28 %, respectivamente.

Es importante mencionar que la tasa anual de exacerbaciones de los pacientes tratados con benralizumab fue similar en SIROCCO y CALIMA, como se observa en la figura 5; sin embargo, en este último la respuesta en el grupo con placebo fue mayor y, por lo tanto, se reduce la diferencia observada entre los grupos. Por otro lado, en los pacientes con > 3 exacerbaciones en el año previo, dichos porcentajes se incrementaron a 45 y 52 %, respectivamente, lo cual enfatiza la mejor respuesta en pacientes con enfermedad de mayor gravedad. En adición, en los pacientes con > 300 eosinófilos/ μ L en sangre se documentó un incremento de 125 y 116 mL de VEF1 prebroncodilatador en los grupos con benralizumab cada cuatro y cada ocho semanas, respectivamente, en comparación con el grupo placebo.

Al igual que lo observado en SIROCCO, en ambos grupos de tratamiento activo se redujo drásticamente el recuento de eosinófilos en sangre (figura 6), mientras que solo el régimen cada ocho semanas mejoró la puntuación total de los síntomas de asma.²⁵

El estudio ZONDA tuvo como objetivo evaluar el efecto ahorrador de esteroides con el uso de benralizumab en pacientes con asma grave eosinofílica corticodependientes. Los grupos de estudio se asignaron al azar y fueron distribuidos de la siguiente manera, 220 pacientes para recibir placebo o 30 mg de benralizumab en regímenes cada cuatro o cada ocho semanas por vía subcutánea durante 28 semanas. Si los pacientes presentaban datos de descontrol durante el descenso de la dosis de esteroide, se regresaba a la dosis

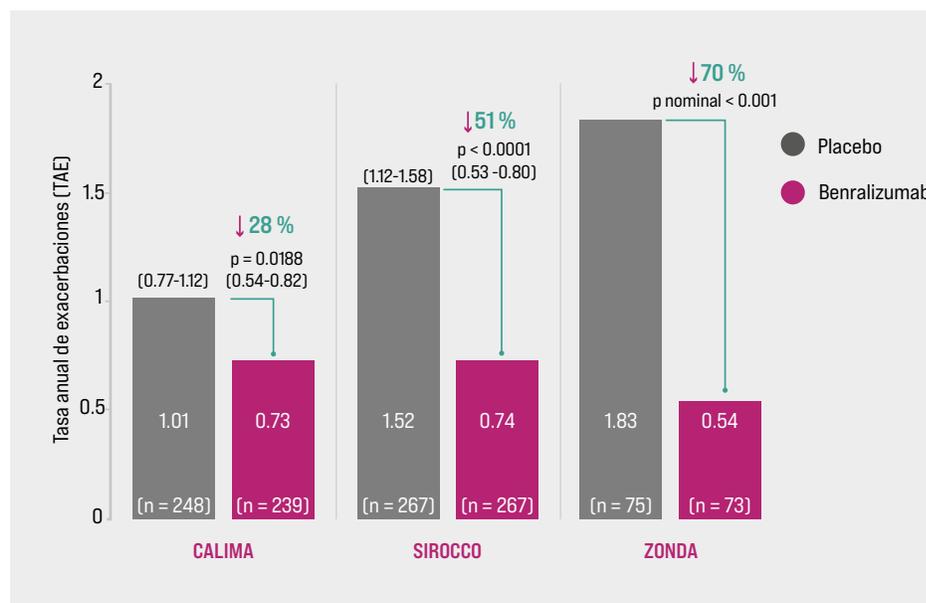


Figura 5. Reducción en la tasa anual de exacerbaciones con benralizumab en los estudios CALIMA, SIROCCO y ZONDA.

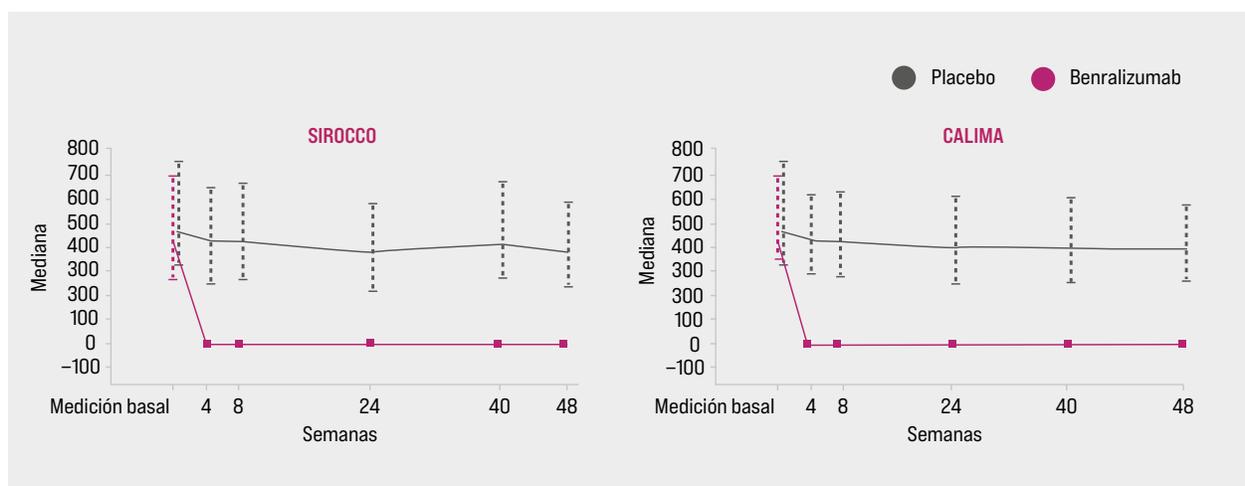


Figura 6. Reducción en el conteo de eosinófilos en sangre periférica observado en los estudios clínicos SIROCCO y CALIMA. La primera medición se realizó a las cuatro semanas con un resultado cercano a 0 células/ μ L, lo cual se mantuvo durante todo el tiempo que los pacientes recibieron benralizumab.

previa y ya no era posible disminuir la misma durante el periodo de seguimiento. Si el paciente tenía < 12.5 mg de prednisona o su equivalente al inicio era candidato a suspenderlo por completo. Los resultados evidenciaron que la adición de benralizumab logró reducir en 75 % la dosis de CEO (figura 7), e incluso la suspensión por completo en 52 % de los pacientes elegibles del grupo de cada ocho semanas y en 56 % del grupo de cada cuatro semanas en tan solo 28 semanas, manteniendo el control de la enfermedad y sin caída del VEF1 a pesar de la suspensión. También se disminuyó hasta 70 % la tasa anual de exacerbaciones y 93 % las visitas a urgencias u hospitalizaciones asociadas.²⁶ En el cuadro 3 se resumen los resultados más importantes del estudio.

Como se mencionó, la presencia y activación de eosinófilos en vía aérea tiene lugar por al menos dos vías inflamatorias iniciadas en el epitelio. Debido a esto, cuando la ruta de activación es de origen eosinofílico-alérgico, los pacientes tendrán un fenotipo con elevación tanto de eosinófilos como de inmunoglobulina E. Derivado del subanálisis de los estudios SIROCCO y CALIMA, los pacientes que muestran este fenotipo (eosinófilos > 300 eosinófilos/ μ L, inmunoglobulina E entre 30 y 700 kU/L y sensibilización al menos a un alérgeno común detectado por Phadiatop) y reciben tratamiento con benralizumab tienen una reducción del 46 % en la tasa anual de exacerbaciones, efecto independiente de los niveles de inmunoglobulina E, como se observa en la figura 8.²⁷

Posteriormente, en un segundo subanálisis de SIROCCO y CALIMA se documentó una reducción de la tasa anual de exacerbaciones con cualquier nivel de eosinófilos, aunque la eficacia suele ser mayor conforme se incrementa el número de los mismos (prin-

Cuadro 3. Principales resultados obtenidos en ZONDA

Con el empleo de benralizumab c/8 semanas durante 28 semanas se observó:

- Mediana de reducción de la dosis de esteroides orales del 75 % (*versus* 25 % de placebo).
- Eliminación total de esteroides orales en 52 % de los pacientes elegibles.
- Reducción del 70 % en la tasa anual de exacerbaciones.
- Reducción del 93 % en exacerbaciones que requirieron visita a urgencias o a hospitalización.

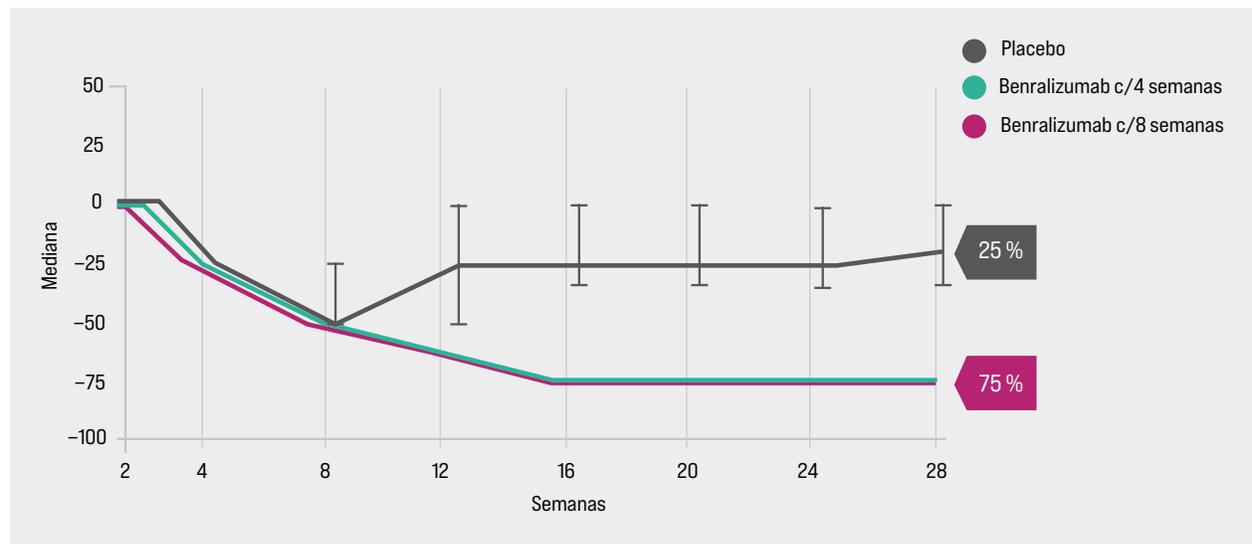


Figura 7. Mediana de reducción de la dosis de corticosteroides orales en ZONDA. Sin importar la dosis inicial de corticosteroides orales, se observó reducción de la mediana de la dosis de 75 % en ambos grupos con benralizumab, en comparación con 25 % en el grupo que recibió placebo.

principalmente por encima de 450 células/ μ L).²⁸ De igual forma, en un subanálisis adicional se demostró que, independientemente del nivel basal de eosinófilos séricos, la presencia de ciertos factores basales predice una mejor respuesta respecto a la reducción de la tasa anual cruda de exacerbaciones, mejoría en función pulmonar y en síntomas. En los pacientes con asma grave con tendencia a exacerbaciones repetidas y eosinófilos < 300 células/ μ L, la presencia de cualquiera de estos factores incrementa la posibilidad de que el fenotipo sea eosinofílico, siendo los más importantes el uso crónico de esteroides orales, la presencia de poliposis nasal o capacidad vital forzada prebroncodilatador < 65 % del valor predicho. Las exacerbaciones graves se definieron como aquellas que ameritan uso de CEO o incremento en la dosis de mantenimiento de estos, visita a urgencias u hospitalización. En la figura 9 se observan los factores basales más importantes para pacientes con eosinófilos > 300 células/ μ L.²⁹

El estudio ANDHI es un ensayo clínico IIIb para incrementar los datos sobre seguridad y eficacia de benralizumab. Incluyó pacientes con más de dos exacerbaciones graves en el año previo a pesar de recibir CEI/LABA a dosis alta y eosinófilos séricos > 150 células/ μ L; se realizó asignación al azar en una proporción 2:1 para recibir 30 mg de benralizumab cada ocho semanas o placebo. Los resultados no se han publicado, sin embargo, los datos preliminares presentados en el congreso de la Sociedad Americana de Tórax demostraron una reducción del 49 % en la tasa anual de exacerbaciones en comparación con placebo, así como diferencias estadísticas y clínicamente significativas tanto en el St. George's Respiratory Questionnaire como en VEF1 prebroncodilatador y el Cuestionario de Control de Asma de seis puntos (ACQ-6) a la semana 24, con resultados similares en todos los puntos de comparación desde la primera medición.³⁰

Se encuentran en desarrollo múltiples estudios con la intención de facilitar el seguimiento y toma de decisiones terapéuticas en los pacientes con asma grave eosinofílica que reciben benralizumab. Uno de ellos es el ensayo clínico PONENTE fase IIIB de diseño abierto, en el cual, entre otros aspectos, se valora la respuesta sostenida en reducción de corticosteroides orales sin perder el control de la enfermedad, el impacto en calidad de vida y el riesgo de desarrollar insuficiencia suprarrenal durante la reducción.³¹

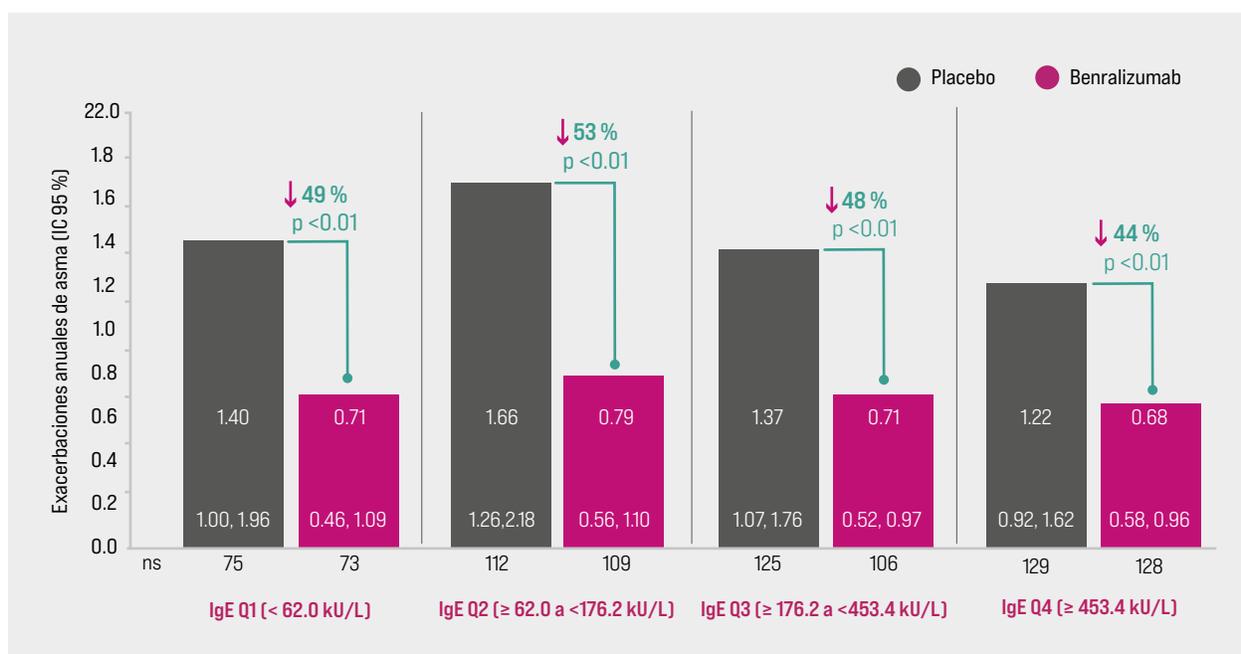


Figura 8. Reducción en la tasa anual de exacerbaciones en pacientes con > 300 eosinófilos/ μ L, estratificados por niveles séricos de IgE en un subanálisis de los estudios SIROCCO y CALIMA. IgE = inmunoglobulina E

El estudio fase IV SHAMAL de diseño abierto y grupos paralelos tiene como finalidad evaluar el porcentaje de pacientes tratados con benralizumab en quienes se logra reducir el tratamiento inhalado de mantenimiento o de rescate con budesonida-formoterol sin perder el control de la enfermedad, así como la magnitud de dicha reducción. Actualmente se encuentra en fase de reclutamiento.³²

Estudios de seguridad y tolerabilidad

En todos los estudios realizados se ha evaluado el perfil de seguridad de benralizumab, con resultados favorables, principalmente respecto al riesgo de efectos adversos graves, reacciones de hipersensibilidad, malignidad y sin evidencia de infecciones por helmintos. Los efectos adversos más frecuentes (en > 3 % de los pacientes) en SIROCCO, CALIMA y ZONDA fueron nasofaringitis, infección de vía respiratoria superior, empeoramiento del asma, bronquitis, cefalea y sinusitis.

El estudio BORA, un ensayo clínico de extensión fase III, doble ciego, con asignación al azar y de grupos paralelos, se diseñó para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de benralizumab en adultos y adolescentes con asma grave eosinofílica. Todos los pacientes que previamente completaron los ensayos SIROCCO y CALIMA fueron elegibles para matricularse en BORA. El periodo de estudio fue de 56 semanas adicionales en adultos y 108 semanas adicionales en adolescentes; todos los pacientes recibieron 30 mg de benralizumab, cada cuatro u ocho semanas, ya sea que hubieran recibido dicho tratamiento en los estudios previos o que fueran reasignados desde placebo hacia benralizumab en alguno de los dos esquemas de dosificación por primera vez en BORA. Posterior a completar la fase de tratamiento se realizó un seguimiento por 12 semanas adicionales.

El desenlace primario fue la seguridad y tolerabilidad de ambos regímenes de benralizumab. Los desenlaces secundarios incluyeron cambios en la tasa anual de exacerbaciones, función pulmonar, puntuación en el Cuestionario de Calidad de Vida del Paciente con Asma (AQLQ) y ACQ-6. El análisis completo incluyó 1576 pacientes: 783 que recibieron benralizumab cada cuatro semanas y 793, cada ocho semanas. En total, 166 pacientes (aproximadamente 10 % de cada grupo) discontinuaron el tratamiento. Las razones más importantes para abandonar el tratamiento fueron decisión del paciente ($n = 65$), eventos adversos ($n = 28$) y criterios de discontinuación específicos del estudio ($n = 27$).

El evento adverso más común en todos los grupos fue infección viral de la vía respiratoria superior. Se documentaron 170 eventos adversos graves sin diferencias entre los grupos de estudio. El evento adverso más común fue empeoramiento del asma ($n = 54$), seguido de neumonía ($n=5$) y neumonía causada por infección bacteriana ($n = 5$). Eventos adversos graves relacionados con benralizumab ocurrieron en cuatro pacientes tratados con benralizumab cada cuatro semanas (incluyendo una reacción anafiláctica) y en cinco pacientes tratados con benralizumab cada ocho semanas (incluyendo enfermedad renal crónica y cáncer de próstata en dos pacientes distintos, artralgias, asma y neumonía bacteriana en tres pacientes diferentes). En 12 (1 %) de los 1576 pacientes se documentaron nuevas neoplasias, cuatro de las cuales (33 %) se presentaron después de completar el estudio.

En el grupo de continuación con benralizumab cada cuatro semanas, el tipo de neoplasias fueron leucemia mieloide crónica ($n = 1$), cáncer de colon ($n = 1$), cáncer de páncreas ($n = 1$, diagnóstico posterior al tratamiento) y linfoma difuso de células B grandes en estadio II ($n = 1$, diagnóstico posterior al tratamiento). Por otro lado, en el grupo de inicio reciente con benralizumab cada cuatro semanas, el tipo de neoplasias fueron carcinoma basocelular ($n = 2$, diagnóstico posterior al tratamiento), adenocarcinoma de colon ($n = 1$) y linfoma difuso de células B grandes ($n = 1$). Finalmente, en el grupo de continuación con benralizumab cada ocho semanas se reportaron linfoma de células B ($n = 1$), cáncer de cavidad nasal ($n = 1$) y cáncer de próstata ($n = 2$). No se documentaron nuevas neoplasias en el grupo en el que se inició benralizumab cada ocho semanas. Las reacciones en el sitio de inyección ocurrieron únicamente en 2 % de los pacientes (cuadro 4).

En las 12 semanas de seguimiento posteriores a completar la fase de tratamiento se observó un incremento progresivo en el conteo sérico de eosinófilos, lo cual demuestra que no existe supresión irreversible en médula ósea después de dos años de tratamiento. También se documentó que la ausencia de eosinófilos a dos años no se relacionó con nuevos eventos adversos.³³

Posterior a alcanzar el tamaño de muestra planeado de 1200 pacientes y de haber cumplido al menos 16 semanas (y máximo 40 semanas) en BORA, los pacientes podían elegir pasar voluntariamente a un estudio de seguridad de 130 semanas de diseño abierto llamado MELTEMI, el cual se encuentra actualmente en desarrollo.³⁴

En adición a los datos de seguridad observados en BORA, se documentó que 74 % de los pacientes con >300 eosinófilos/ μL que continuaron benralizumab cada ocho semanas por un segundo año se matuvo libre de exacerbaciones y con persistencia del beneficio obtenido en VEF1 (figura 11), ACQ-6 y AQLQ desde el primer año. También 66 % de los pacientes con < 300 eosinófilos/ μL que continuaron con benralizumab cada ocho semanas se mantuvieron libres de exacerbaciones en este segundo año.

Finalmente, respecto a la formación de anticuerpos antidroga (AAD), en los estudios SIROCCO, CALIMA y ZONDA se identificó la presencia de AAD en 12 a 15 % de los pacientes, en su mayoría neutralizantes. En comparación, el Estudio BORA documentó un descenso en los títulos de anticuerpos de 8 a 11 %. La presencia de AAD no se relacionó con hipersensibilidad, alteraciones en seguridad o alteración de la eficacia en ninguno de los estudios.³³

Cuadro 4. Eventos adversos documentados en el Estudio BORA

	Benralizumab 30 mg c4s			Benralizumab 30 mg c/8 semanas		
	Grupo		Total (n = 783)	Grupo		Total (n = 793)
	c4s/c4s (n = 518)	Placebo/c4s (n = 265)		c8s/c8s (n = 512)	Placebo/c8s (n = 281)	
Cualquier evento adverso	364 (70 %)	181 (68 %)	545 (70 %)	361 (71 %)	183 (65 %)	544 (69 %)
EA que requirió discontinuación	10 (2 %)	8 (3 %)	18 (2 %)	8 (2 %)	5 (2 %)	13 (2 %)
Evento adverso en ≥ 5 % de los pacientes						
Infección viral vía aérea superior	78 (15 %)	36 (14 %)	114 (15 %)	80 (16 %)	41 (15 %)	121 (15 %)
Asma	49 (9 %)	27 (10 %)	76 (10 %)	41 (8 %)	19 (7 %)	60 (8 %)
Infección vía aérea superior	30 (6 %)	21 (8 %)	51 (7 %)	31 (6 %)	20 (7 %)	51 (6 %)
Bronquitis	26 (5 %)	18 (7 %)	44 (6 %)	33 (6 %)	15 (5 %)	48 (6 %)
Cefalea	25 (5 %)	13 (5 %)	38 (5 %)	31 (6 %)	9 (3 %)	40 (5 %)
Sinusitis aguda	18 (3 %)	9 (3 %)	27 (3 %)	27 (5 %)	13 (5 %)	40 (5 %)
Cualquier evento adverso serio	58 (11 %)	29 (11 %)	87 (11 %)	53 (10 %)	20 (11 %)	83 (10 %)
Evento adverso serio en ≥ 1 % de los pacientes						
Empeoramiento del asma	19 (4 %)	10 (4 %)	29 (4 %)	16 (3 %)	9 (3 %)	25 (3 %)
Neumonía	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	2 (1 %)	3 (< 1 %)
Neumonía bacteriana	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	2 (< 1 %)	2 (1 %)	4 (1 %)
Influenza	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0	2 (1 %)	2 (< 1 %)
EVC isquémico	0	0	0	0	2 (1 %)	2 (< 1 %)
EAS asociados a infección	7 (1 %)	4 (2 %)	11 (1 %)	9 (2 %)	8 (3 %)	17 (2 %)
Muertes	1 (< 1 %)	3 (1 %)	4 (1 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	3 (< 1 %)
Reacción en el sitio de inyección	8 (2 %)	6 (2 %)	14 (2 %)	10 (2 %)	3 (1 %)	13 (2 %)
Hipersensibilidad	12 (2 %)	7 (3 %)	19 (2 %)	6 (1 %)	7 (2 %)	13 (2 %)
Con relación causal	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	2 (< 1 %)
Urticaria	0	0	0	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	2 (< 1 %)
Reacción anafiláctica	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	0	0	0

c4s = cada 4 semanas, c8s = cada 8 semanas, EVC = evento vascular cerebral, Adaptación de la referencia 33.

El estudio clínico ALIZE fase IIIB evaluó a 103 pacientes que recibieron 30 mg de benralizumab en las semanas 0, 4 y 8 y adicionalmente la vacuna tetravalente contra la influenza, demostrando que benralizumab no afecta la respuesta de anticuerpos esperada a las 12 semanas. El número de eventos adversos fue similar al del grupo placebo.³⁵

Estudios en vida real

Desde su comercialización a finales de 2017, se ha evaluado la respuesta de benralizumab en distintas poblaciones, corroborando la rapidez de inicio de acción y el control de la enfermedad observados en los estudios clínicos fase III. En el cuadro 5 se resumen los resultados principales de algunos estudios en vida real.

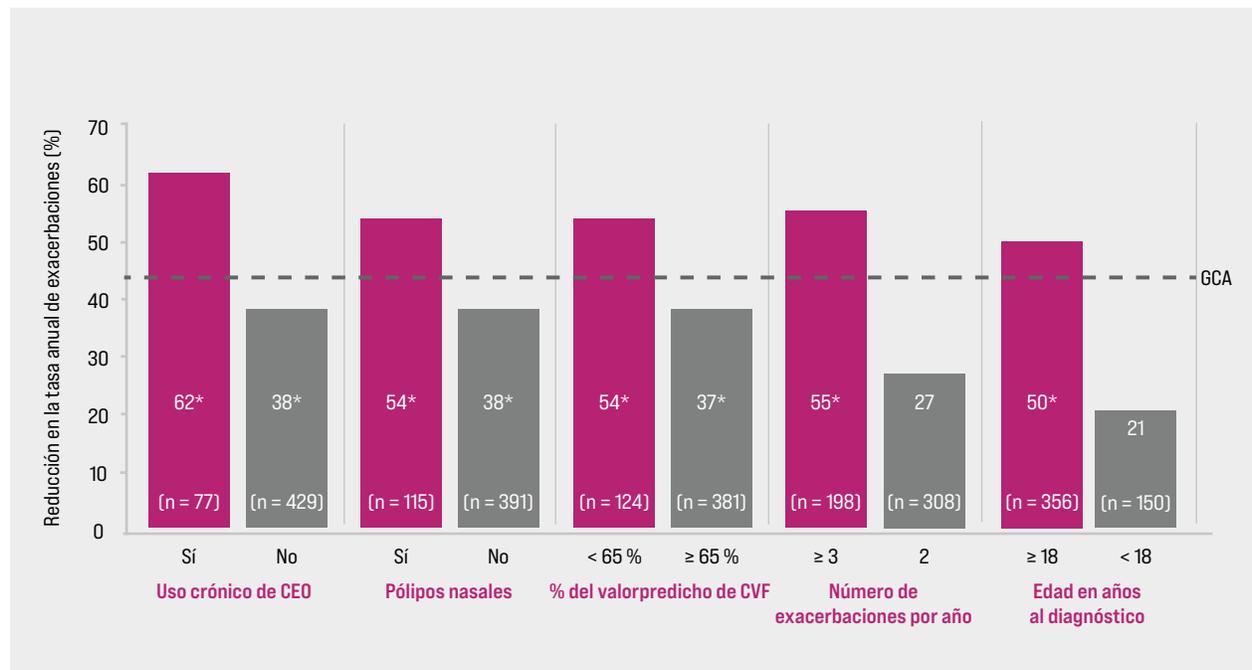


Figura 9. Factores basales que predicen una mejor respuesta a benralizumab. Los resultados se obtuvieron de un análisis conjunto de los estudios clínicos SIROCCO y CALIMA. Los factores evaluados fueron los mismos para los pacientes con eosinófilos séricos < 300 células/ μ L. *p nominal < 0.001. CEO = corticosteroide oral, CVF = capacidad vital forzada, GCA = grupo completo de análisis.

En un estudio realizado en Japón se evaluaron 16 pacientes con asma grave no controlada, algunos de ellos a pesar de tener tratamiento con otros anticuerpos monoclonales (tres con omalizumab y siete con mepolizumab); el objetivo fue observar la respuesta a benralizumab en el corto plazo. Cuatro semanas después de la primera dosis, se documentó mejoría en el Asthma Control Test (ACT) de 15.9 a 20.0, en cuestionario de control de asma de cinco puntos de 2.0 a 1.1 y en AQLQ de 4.1 a 5.2, con eliminación completa de los eosinófilos y reducción de la dosis de CEO en tres de 10 pacientes, sin observarse aún diferencias en VEF1 ni en los niveles de fracción exhalada de óxido nítrico. También destaca el hecho de que, desde la primera dosis, dos de los pacientes migrados de omalizumab mejoraron el control del asma y cinco de los que fueron cambiados de mepolizumab presentaron mejoría en AQLQ y seis en ACQ.³⁶

Otro estudio prospectivo en 26 pacientes documentó a las cuatro semanas de tratamiento una mejoría significativa en las puntuaciones de ACT (14 a 19 puntos) y AQLQ (4.2 a 5.4 puntos), así como reducción en el conteo de eosinófilos a 0 células/ mm^3 . Más aún, a las 12 semanas de seguimiento se documentó un incremento en VEF1 (180 mL) y en el flujo espiratorio máximo (54 L/minuto), una reducción en la dosis media de CEO de 4.1 mg/día a 1.2 mg/día y ganancias adicionales en ACT y ACQ. El único efecto adverso documentado fue cefalea leve en un paciente.³⁷

En Italia, se evaluaron 13 pacientes con asma grave alérgica y eosinofílica dependiente de CEO. Luego de cuatro semanas de la administración de la primera dosis de benralizumab, la puntuación del cuestionario ACT se incrementó de 15.31 a 21.15; funcionalmente, el VEF1 prebroncodilatador mejoró de 1441 a 1887 mL y el flujo espiratorio máximo de 4.21 a 5.33 L/segundo. En adición a ello, en los 13 pacientes se logró suspender paulatinamente el uso de CEO, desde una dosis inicial de 15 mg/día.³⁸

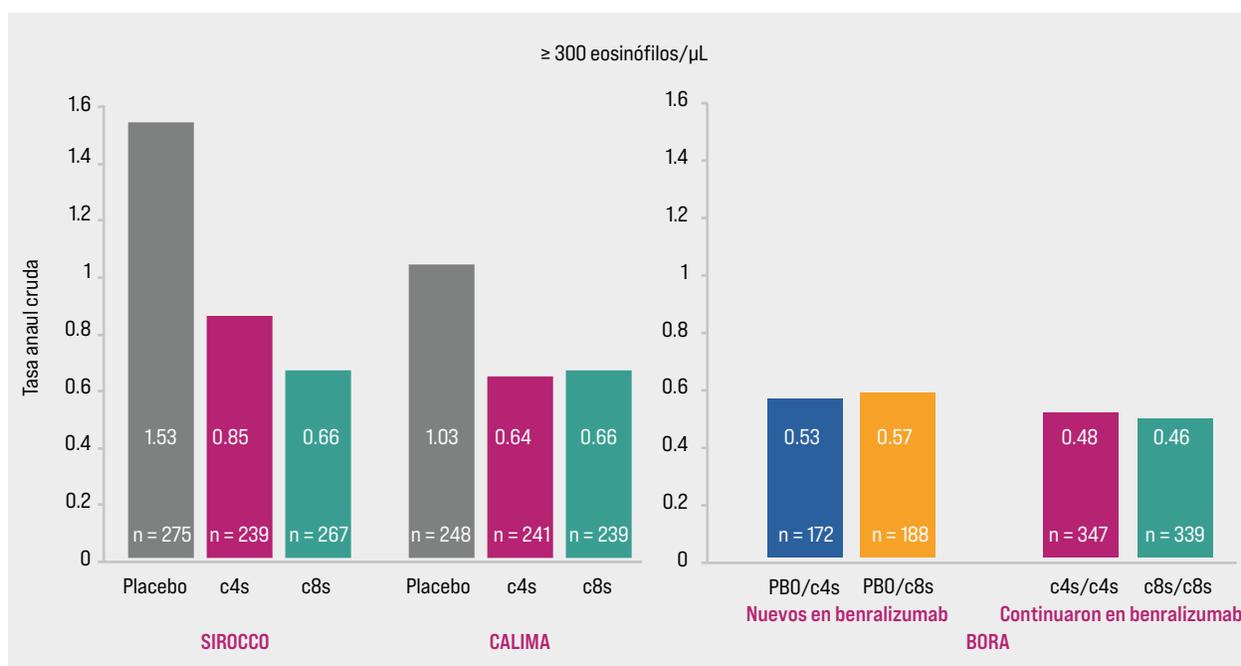


Figura 10. Tasa anual cruda de exacerbaciones en el segundo año de tratamiento con benralizumab. En el estudio de extensión de seguridad BORA, 74 % de los pacientes con ≥ 300 eosinófilos/ μL que recibió benralizumab en un primer año durante SIROCCO y CALIMA y lo continuaron, permaneció sin exacerbaciones durante el segundo año. PBO = placebo, c4s = cada cuatro semanas, c8s = cada ocho semanas.

El estudio clínico IIIB SOLANA evaluó el efecto de benralizumab en los 84 días posteriores a la primera aplicación, con cambios en hiperinflación medida por pletismografía desde el día siete, si bien no alcanzaron significación estadística. En el mismo estudio se documentó mejoría clínicamente significativa en ACQ-6 para el día 14 y en el St. George's Respiratory Questionnaire para el día 28.³⁹

En un estudio retrospectivo se revisó la información de 43 pacientes con asma grave eosinofílica que recibieron benralizumab durante un año. Se documentó una reducción del 75 % en la tasa anual de exacerbaciones (de cuatro a una exacerbación/año), mejoría en los cuestionarios ACT, mini-AQLQ y 53.6 % de los pacientes logró suspender el uso de CEO durante todo el año.⁴⁰ De forma similar, en un análisis retrospectivo de 59 pacientes se demostró una reducción de la tasa anual de exacerbaciones de 4.5 ± 3.3 a 0.8 ± 1.4 en evaluaciones tanto a los seis como 12 meses, así como mejoría clínicamente significativa en ACQ-6 y AQLQ.⁴¹ Estos resultados son parte del programa XALOC en desarrollo.

En el seguimiento de los pacientes que han usado benralizumab, aproximadamente el 10 % ha desarrollado AAD.

Derivado de los resultados favorables obtenidos de la adición de anticuerpos monoclonales, existe la preocupación de una disminución en la adherencia al tratamiento inhalado y el impacto de ello en el control de la enfermedad. Por ello, se evaluaron 83 pacientes que tuvieron tratamiento adicional con benralizumab al menos durante 48 semanas con el objetivo de analizar la adherencia a CEI. Los resultados permitieron concluir que existe una disminución en la adherencia al uso de medicamentos inhalados; sin embargo, en el caso de benralizumab no se asoció a una diferencia en el número de exacerbaciones en el seguimiento, como se ha observado con otros anticuerpos monoclonales.⁴²

Cuadro 5. Resultados principales de algunos estudios en vida real

1. Inicio de acción rápida con mejoría desde las cuatro semanas después de la primera dosis en:
 - Puntuación de cuestionarios validados de control de la enfermedad
 - Puntuación del Cuestionario de Calidad de Vida del Asma.
 - Volumen espiratorio forzado en el primer segundo y flujo espiratorio máximo.
 - Reducción en dosis de esteroides orales.

2. Después de un año de tratamiento:
 - Reducción en el número de exacerbaciones, de cuatro a una.
 - Suspensión de esteroides orales en el 53 % de los pacientes corticodependientes.

3. Perfil de seguridad similar a los estudios clínicos fase III.

4. Beneficio clínico en pacientes con asma eosinofílica tanto alérgica como no alérgica.

5. Disminución del uso de esteroides inhalados y broncodilatadores sin incremento en el número de exacerbaciones.

Perfil del paciente candidato a benralizumab

Debido a que en la actualidad se utilizan con mayor frecuencia medicamentos biotecnológicos altamente específicos, se requiere conocimiento integral de la fisiopatología de la enfermedad para identificar las características clínicas y funcionales, así como biomarcadores presentes en el paciente que permitan elucidar la vía predominante y seleccionar el medicamento ideal.⁴³

En el caso de benralizumab es fundamental reconocer las características que sugieran un fenotipo eosinofílico, las cuales suelen corresponder al perfil clínico de asma eosinofílica de inicio tardío que se presenta en el cuadro 6.⁴⁴ La presencia de cualquiera de estas características predice

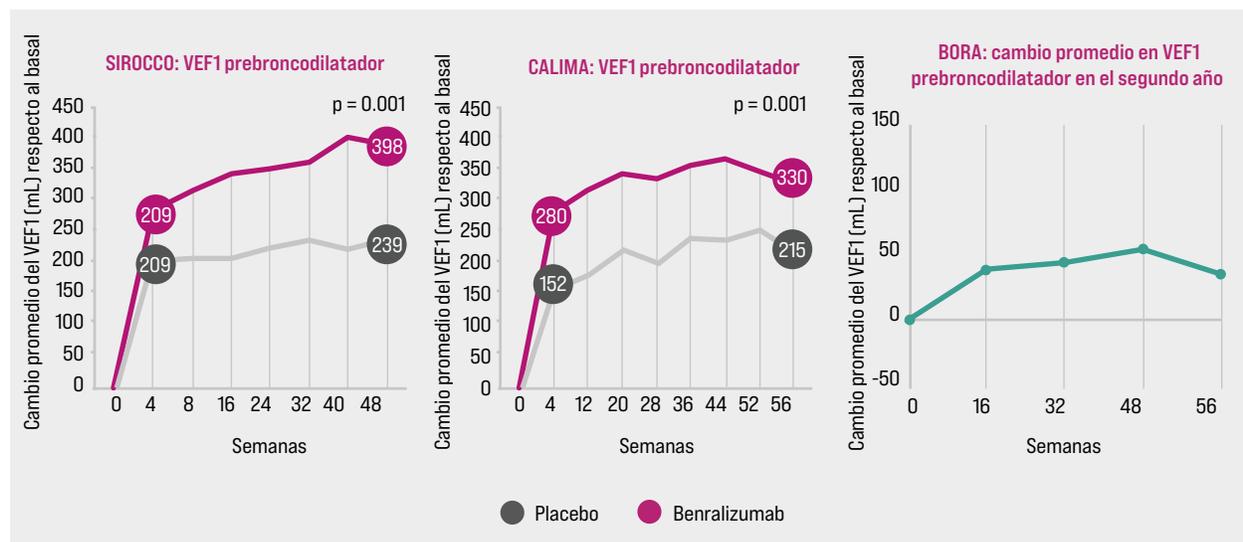


Figura 11. Mejoría en función pulmonar en pacientes tratados con benralizumab por dos años. Incremento de VEF1 prebroncodilatador observado en el primer año en SIROCCO y CALIMA, así como en el segundo año en el estudio de extensión de seguridad y eficacia, BORA. Desde la primera medición a las cuatro semanas se observa incremento en VEF1 respecto a la basal, el cual continúa en ascenso y es sostenido. La mejoría en VEF1 obtenida durante el primer año en SIROCCO y CALIMA se mantuvo durante el segundo año en los pacientes que continuaron con benralizumab, con un ligero incremento adicional, únicamente numérico. VEF1 = volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

una mejor respuesta al tratamiento con benralizumab, tal como sucede con los factores basales identificados en los subanálisis de los estudios SIROCCO y CALIMA (figura 9).

Algunas características que merecen un comentario adicional son las siguientes:

- Eosinófilos periféricos: la respuesta clínica a benralizumab, como se ha observado con otros anti-IL-5 se obtiene con un espectro amplio de niveles séricos; sin embargo, con todos ellos la respuesta suele ser más relevante mientras mayor sea el número de células por microlitro.
- Eosinófilos en esputo: esta medición se considera el estándar de oro porque permite detectar tanto los eosinófilos producidos en la médula ósea como aquellos por eosinopoyesis *in situ*. Sin embargo, como se mencionó, dada la baja disponibilidad de este estudio, los eosinófilos séricos constituyen el biomarcador más empleado, con una correlación aceptable con los eosinófilos en esputo.
- Con benralizumab existe una respuesta favorable, independientemente de los títulos de inmunoglobulina E y de la fracción exhalada de óxido nítrico (normales o elevados).

Indicación actual y probables indicaciones futuras

Benralizumab fue aprobado para uso en adolescentes y adultos por la Food and Drug Administration en noviembre de 2017 y posteriormente, en múltiples países de Europa, Asia y América Latina. En México, recibió su aprobación regulatoria en agosto de 2019 como tratamiento complementario para asma grave no controlada con fenotipo eosinofílico en pacientes adultos (cuadro 7).⁴⁵ Actualmente está corriendo el tercer año del estudio de extensión de seguridad y eficacia en pacientes de 12 a 18 años.

Adicional al asma grave eosinofílica, existe una gran cantidad de enfermedades en cuya fisiopatogenia el eosinófilo tiene un papel fundamental, ya sea como mediador o perpetuador de la inflamación, expansión clonal o daño tisular. Benralizumab ha demostrado que disminuye el número de eosinófilos en médula, sangre y tejidos, por ello, en la actualidad se está evaluando la eficacia y seguridad en el tratamiento de diferentes enfermedades que comparten un fenotipo eosinofílico, entre ellas gastropatías (esofagitis, gastritis, colitis, proctocolitis eosinofílica), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aspergilosis broncopulmonar alérgica, síndrome hipereosinofílico, granulomatosis alérgica con poliangi-

Cuadro 6. Perfil clínico de asma eosinofílica de inicio tardío

Inicio en edad adulta.

Distribución similar entre ambos sexos.

Atopia/alergia poco frecuente.

Conteo elevado de eosinófilos en sangre periférica.

Riesgo de exacerbaciones graves.

Inmunoglobulina E normal o ligeramente elevado.

Volumen espiratorio forzado en el primer segundo bajo con obstrucción persistente del flujo aéreo.

Atrapamiento aéreo con hiperinflación dinámica.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal.

Sensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos.

Respuesta adecuada a esteroides sistémicos y anti-IL-5.

Cuadro 7. Características de un paciente candidato para benralizumab

Adulto (con base en la aprobación regulatoria actual en México)
Eosinófilos séricos elevados con mejor respuesta mientras mayor sea el conteo
Eosinofilia en esputo, en caso de que se pueda cuantificar
Exacerbaciones recurrentes
Con base en subanálisis de los estudios, la mejor respuesta se obtendrá con niveles elevados de eosinófilos y presencia de alguno de los siguientes factores basales (ver figura 9)
<ul style="list-style-type: none"> • Uso crónico de corticosteroides orales • Poliposis nasal • Historia de ≥ 3 exacerbaciones por año • Edad al diagnóstico > 18 años • Capacidad vital forzada $< 65\%$ del predicho al ingreso

tis, rinosinusitis crónica con poliposis nasal, neumonitis eosinofílica, dermatitis atópica y otras dermatosis.^{46,47,48,49} Los estudios clínicos se encuentran en diferentes fases de desarrollo y por el momento en las enfermedades mencionadas el uso de benralizumab se considera fuera de la indicación aprobada (*off-label*) en México.

Posología, forma de preparación y dispositivos para administración

La vía de administración es subcutánea, con una carga inicial de una aplicación cada cuatro semanas por tres dosis, seguida de una aplicación cada ocho semanas por el resto del tratamiento (figura 12), lo cual puede representar una ventaja para el apego, ya que implica únicamente ocho administraciones el primer año y seis a siete a partir del segundo año. El volumen administrado es de 1 mL que contiene 30 mg del medicamento y no requiere preparación especial ni ajuste por ningún parámetro, únicamente cuidados de red fría y rotación del sitio de aplicación entre brazo, abdomen y muslo, como ocurre con otros anticuerpos monoclonales.⁴⁵

El sustento para la administración cada ocho semanas se obtiene de los estudios descritos previamente, en los que benralizumab administrado cada ocho semanas tuvo resultados generalmente mejores que al aplicarse cada cuatro semanas.

Respecto al dispositivo para aplicación, se cuenta con dos diferentes: una jeringa prellenada y un autoinyector.

En varios países existe aprobación para la administración domiciliar de benralizumab posterior a la realización de dos estudios abiertos para evaluar la funcionalidad y fiabilidad de la aplicación en casa: GREGALE en el caso de la jeringa prellenada y GRECO para el autoinyector. En ambos se demostró que más del 90 % de los pacientes o sus cuidadores pudieron administrar con éxito el medicamento mediante dichos dispositivos.^{50,51}

El estudio AMES, incluyó 180 pacientes sanos, los cuales fueron seleccionados aleatoriamente a administración de benralizumab mediante una jeringa prellenada o un autoinyector en tres sitios diferentes: brazo, abdomen y muslo, y posteriormente se estratificaron por peso. Los parámetros farmacocinéticos fueron similares entre los dos dispositivos. Con base en dichos resultados, en los países en los que se encuentran disponibles ambas presentaciones, usualmente la administración domiciliar se realiza con el autoinyector, previo entrenamiento, y la administración en consultorio con la jeringa prellenada.⁵²

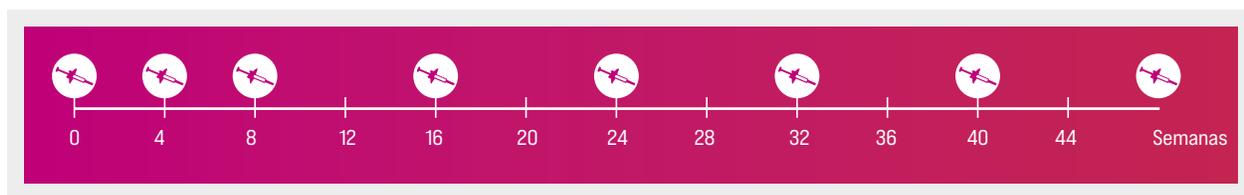


Figura 12. Esquema de dosificación de benralizumab el primer año de tratamiento. Las primeras tres dosis se administran cada cuatro semanas y posteriormente cada ocho semanas por el resto del tiempo que el médico decida continuar el tratamiento.

Evaluación de la respuesta al tratamiento

La respuesta esperada con el uso de cualquier anticuerpo monoclonal en pacientes con asma grave es la mejoría en los aspectos clínicos y funcionales del paciente, así como la reducción del riesgo en el futuro. El asma es una enfermedad compleja y usualmente suele encontrarse activa más de una vía inflamatoria, por lo que es difícil que un solo anticuerpo monoclonal logre controlar por completo la enfermedad. Sin embargo, los pacientes que tienen predominio de un mecanismo inflamatorio eosinofílico pueden presentar una mejoría indiscutible con benralizumab respecto a reducción de exacerbaciones, hospitalizaciones y dosis total de esteroides sistémicos, así como en los síntomas y la calidad de vida (cuadro 8).

La evaluación deberá realizarse con base en una serie de parámetros clínicos y paraclínicos de la forma más objetiva y sistemática posible, con un registro cuidadoso de los mismos y, al igual que con otros anticuerpos monoclonales de la misma clase, en el caso de benralizumab son:

- Reducción en el número de exacerbaciones graves/año: con base en las guías NICE suele considerarse una respuesta adecuada si existe reducción clínicamente significativa en el número de exacerbaciones graves que requieren uso de esteroides sistémicos.⁵³
- Reducción en la dosis de esteroides orales: una respuesta adecuada implica reducción clínicamente significativa en el uso de esteroides orales mientras se mantiene el control de la enfermedad. Como se documentó en estudios en vida real, la disminución en la dosis de CES con benralizumab puede iniciarse desde las primeras cuatro semanas, por la rapidez en su acción.
- Mejoría en cuestionarios de control del asma, calidad de vida y puntuación de síntomas: los más usados en la práctica clínica son el ACQ, ACT y AQLQ, cuyas mediciones suelen registrarse de forma mensual para evaluar la evolución del paciente.
- Reducción en la necesidad de uso de broncodilatadores de rescate y en la dosis de los controladores de mantenimiento.
- Mejoría en función pulmonar por cambios en VEF1 y flujo espiratorio máximo: aun cuando lo que se busca con benralizumab es tratar el componente inflamatorio de la enfermedad, tanto en el estudio clínico SIROCCO como en estudios en vida real se ha documentado un incremento de VEF1 cercano a 400 mL respecto a la basal. Desde siete días posteriores a la primera dosis pueden observarse cambios numéricos en flujos pulmonares y estadísticamente significativos durante el primer mes de tratamiento.
- Disminución del requerimiento de recursos de salud: Principalmente visitas a urgencias y hospitalizaciones, pero también consultas médicas no programadas.
- Reducción sostenida en el conteo de eosinófilos en sangre periférica: con benralizumab se observa una disminución importante en la cuenta de eosinófilos séricos

Cuadro 8. Evaluación de la respuesta a benralizumab

Reducción en el número de exacerbaciones por año.
Reducción en la dosis de esteroides orales.
Mejoría en cuestionarios de control de asma y calidad de vida.
Reducción en la necesidad de broncodilatadores de rescate y en la dosis de los controladores de mantenimiento.
Mejoría en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y flujo espiratorio máximo.
Disminución del requerimiento de recursos de salud.
Reducción sostenida en el conteo de eosinófilos en sangre.

(pueden llegar a 0 células/ μ L) desde el primer mes de tratamiento e, incluso, dicha disminución puede tener lugar en las primeras 24 horas.

Los eosinófilos séricos suelen mantenerse muy bajos durante todo el tiempo que se administre benralizumab, pero posterior a su suspensión, se observa una recuperación del conteo previo al inicio.

La importancia de la cuantificación de eosinófilos en el seguimiento radica en identificar de forma oportuna al reducido número de pacientes en los que pudiera disminuir la eficacia por desarrollo de AAD, en cuyo caso se observaría un incremento en el conteo de eosinófilos. Es importante reconocer que no todos los AAD son neutralizantes y, por ello, su presencia no necesariamente resulta en incremento de eosinófilos. En caso de incremento en el número de eosinófilos, antes de pensar en AAD, debemos descartar problemas en el almacenamiento o con la administración de benralizumab.

En caso de que sea posible, debe realizarse una cuantificación de eosinófilos en esputo, pero la falta de este estudio no debe impedir el uso de benralizumab, debido a la correlación mencionada con los valores séricos en la mayoría de los pacientes.

Se considera que el tiempo mínimo de seguimiento a pacientes con un anticuerpo monoclonal debe ser de 4 meses antes de considerar respuesta insuficiente y decidir cambiarlo o agregar otro (en algunos casos especiales).⁵⁴ Hay poca información en la literatura respecto a si es necesario un periodo de *washout* o aclaramiento por si se realiza un cambio de biotecnológico; sin embargo, la experiencia reportada es que se puede llevar a cabo sin mayor problema en el momento que corresponde a la siguiente administración del que se usaba previamente.^{55,56}

Conclusión

Aproximadamente la mitad de los pacientes con asma grave tiene un fenotipo de inflamación dirigido por los eosinófilos, los cuales son producidos en la médula ósea y en tejido pulmonar. Benralizumab es un anticuerpo monoclonal afucosilado que mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos disminuye el número de eosinófilos y sus precursores en distintos compartimentos. Debido a este mecanismo, su inicio de acción es rápido y se ha demostrado en estudios clínicos y de vida real que desde las primeras semanas mejora el control de síntomas, calidad de vida y función pulmonar, con reducción progresiva e, incluso, eliminación de esteroides orales, así como disminución en la tasa anual de exacerbaciones y hospitalizaciones por asma; por tanto, ayuda al control actual de la enfermedad y reduce el riesgo futuro. Su dosificación favorece el apego, ya que se administra cada ocho semanas mediante inyección subcutánea a través de una

jeringa prellenada o de un autoinyector ya aprobado en varios países para su aplicación domiciliaria. El punto clave para el éxito con benralizumab, al igual que con otros anticuerpos monoclonales, es la selección adecuada del paciente, teniendo en consideración el fenotipo predominante y la presencia de ciertos factores basales que predicen que se tendrá la mejor respuesta.

Referencias

1. Dharmage S, Perret J, Custovic A. Epidemiology of asthma in children and adults. *Fron Pediat*. 2019;7:246. DOI: 10.3389/fped.2019.00246
2. Dávila-González I, Moreno-Benítez F, Quirce S. Benralizumab: a new approach for the treatment of severe eosinophilic asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2019; 29(2):84-93. DOI: 10.18176/jiaci.0385
3. Carr TF, Zeki AA, Kraft M. Eosinophilic and noneosinophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(1):22-37. DOI: 10.1164/rccm.201611-2232PP
4. Bakakos A, Loukides S, Bakakos P. Severe eosinophilic asthma. *J Clin Med*. 2019;8(9):1375. DOI: 10.3390/jcm8091375
5. Jacoby D, Gleich G, Fryer AD. Human eosinophil major basic protein is an endogenous allosteric antagonist at the inhibitory muscarinic M2 receptor. *J Clin Invest*. 1993;91(4):1314-1318-1318. DOI: 10.1172/JCI116331
6. Humbles A, Lloyd C, McMillan SJ, Friend DS, Xanthou G, McKenna EE, et al. A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling. *Science*. 2004;305(5691):1776-1779. DOI: 10.1126/science.1100283
7. Patterson MF, Borish L, Kennedy JL. The past, present, and future of monoclonal antibodies to IL5 eosinophilic asthma: a review. *J Asthma Allergy*. 2015;8:125-134. DOI: 10.2147/JAA.S74178
8. Louis R, Lau L, Bron A O. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):9-16. DOI: 10.1164/ajrccm.161.1.9802048
9. Broekema M, Volbeda F, Timens W, Dijkstra A, Lee NA, Postma DS, et al. Airway eosinophilia in remission and progression of asthma: accumulation with a fast decline of FEV(1). *Respir Med*. 2010;104(9):1254-1262. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.03.030
10. Price DB, Rigazio A, Campbell J, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(11):849-858. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00367-7
11. Boonpiyathad T, Sözen ZC, Satitsuksanoa P, Akdis CA. Immunologic mechanisms in asthma. *Semin Immunol*. 2019;46:101333. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101333
12. McBrien C, Menzies-Gow A. The biology of eosinophils and their role in asthma. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:93. DOI: 10.3389/fmed.2017.00093
13. Molfino N, Kolbeck D, Parker J, Geba GP. Molecular and clinical rationale for therapeutic targeting of interleukin-5 and its receptor. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):712-737. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03854.x
14. Bhalla A, Mukherjee M, Nair P. Airway eosinophilopoietic and autoimmune mechanisms of eosinophilia in severe asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(4):639-654. DOI: 10.1016/j.iac.2018.06.003
15. Walford HH, Doherty TA. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. *J Asthma Allergy*. 2014;7:53-65. DOI: 10.2147/JAA.S39119
16. Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, Sousa AR, Bel EH, Sterk PJ, et al. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax*. 2015;70(2):115-120. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205634
17. Ortega H, Katz L, Gunsoy N, Keene O, Yancey S. Blood eosinophils counts predict treatment response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3):825-826. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.05.039
18. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Reed JL, et al. MEDI-563 a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1344-1135. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.04.004
19. Koike M, Kazuyasy N, Akiko F, Iida A, Anazawa H, Takatsu K, et al. Establishment of humanized anti-interleukin-5 receptor alpha chain monoclonal antibodies having a potent neutralizing activity. *Hum Antibodies*. 2009;18:17-27. DOI: 10.3233/HAB-2009-0198

20. Sakae Y, Satoh T, Yagi H, Yanaka S, Isoda Y, Iida S, et al. Conformational effects of N-glycan core fucosylation of immunoglobulin G Fc region on its interaction with Fc γ receptor IIIa. *Sci Rep.* 2017;7:13780. DOI: 10.1038/s41598-017-13845-8
21. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Katial R, Busse WW, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(5):1086-1096. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.05.020
22. Tuyet-Hang P, Damera G, Newbold P, Ranade K. Reduction in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med.* 2016;111:21-29. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.01.003
23. Pelaia C, Vatrella A, Bruni A, Terracciano R, Pelaia G. Benralizumab in the treatment of severe asthma: design, development and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2018;2:619-628. DOI: 10.2147/DDDT.S155307
24. 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 - agonist (SIROCCO): a randomized, multicenter, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2115-2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1
25. FitzGerald J, Bleecker E, Nair P, Korn S, Ohta K, Busse WW, 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. *Lancet.* 2016;388(10056):2128-2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8
26. Nair P, Wenzel S, Rabe K. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med.* 2017;376:2448-2458. DOI: 10.1056/NEJMoa1703501
27. Jackson DJ, Humbert M, Hirsch I, Newbold P, Garcia-Gil E. Ability of serum IgE concentration to predict exacerbation risk and benralizumab efficacy for patients with severe eosinophilic asthma. *Adv Ther.* 2020;37(2):718-729. DOI: 10.1007/s12325-019-01191-2
28. FitzGerald JM, Bleecker EM, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med.* 2018;6(1):51-64. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30344-2
29. Bleecker E, Wechsler M, FitzGerald M, Menzies-Gow A, Wu Y, Hirsch I, et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J.* 2018;52(4):1800936. DOI: 10.1183/13993003.00936-2018
30. Harrison T W, Chanez P, Menzella F. Exacerbation reduction and early and sustained improvements in SGRQ, lung function, and symptoms of nasal polyposis with benralizumab for severe, eosinophilic asthma: phase IIIb ANDHI trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:A4274. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A4274
31. Menzies-Gow A, Corren J, Bel E, Maspero J, Gurnell M, Wessman P, et al. Corticosteroid tapering with benralizumab treatment for eosinophilic asthma: PONENTE Trial. *ERJ Open Res.* 2019;5(3):00009-2019. DOI: 10.1183/23120541.00009-2019
32. Jackson D, Kent B D, Humbert M et al. Enabling reductions in maintenance ICS/LABA therapy using as needed anti-inflammatory reliever for patients with severe eosinophilic asthma controlled with benralizumab: SHAMAL phase IV clinical study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:A3020. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A3020
33. Busse W, Bleecker E, FitzGerald J M, 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.* 2019;7(1):46-59. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5
34. A safety extension study with benralizumab for asthmatic adults on inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 agonist (MELTEMI). *Clinicaltrials.gov* NCT02808819.
35. Zeitlin P, Leong M, Cole J, Mallory RM, Shih VH, Olsson RF, et al. Benralizumab does not impair antibody response to seasonal influenza vaccination in adolescent and young adult patients with moderate to severe asthma: results from the Phase IIIb ALIZE trial. *J Asthma Allergy.* 2018;11:181-192. DOI: 10.2147/JAA.S172338
36. Likura M, Tsukada A, Hirashima J et al. The clinical effectiveness and safety of benralizumab for Japanese patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:A1312. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A1312

37. Izumo T, Tone M, Kuse N, Awano N, Tanaka A, Jo T, et al. Effectiveness and safety of benralizumab for severe asthma in clinical practice (J-BEST): a prospective study. *Ann Transl Med.* 2020;8(7):438. DOI: 10.21037/atm.2020.04.01
38. Pelaia C, Busceti MT, Vatrella A, Rago GF, Crimi C, Pelaia G, et al. Real-life of benralizumab effects in patients with severe allergic eosinophilic asthma: assessment of blood eosinophils, symptom control, lung function and oral corticosteroid intake after first drug dose. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;58:1-5. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.101830
39. Panettieri RA, Welte T, Shenoy K, Korn S, Jandi M, Kerwin EM, et al. Onset of effect, changes in airflow obstruction and lung volume, and health-related quality of life improvements with benralizumab for patients with severe eosinophilic asthma: phase IIIb randomized, controlled trial (SOLANA). *J Asthma Allergy.* 2020;13:115-126. DOI: 10.2147/JAA.S240044
40. Kavanagh J, Roxas C, Thomson L, et al. P89 real-world 1 year effectiveness of benralizumab in severe eosinophilic asthma. *Thorax.* 2019;74(Suppl 2):A1-A262. DOI: 10.1136/thorax-2019-BTSAbstracts2019.232
41. Jackson D, Dube S, Morris T. Improvement of clinical outcomes in severe eosinophilic asthma patients treated with benralizumab in real-world clinical practice in England: XALOC Study Programme. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:A3028. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1.MeetingAbstracts.A3028
42. d'Ancona G, Bains S, Green L et al. P86 does adherence to ICS/LABA therapy change following initiation of benralizumab in the treatment of severe asthma and does this affect outcome? *Thorax.* 2019;74(Suppl 2):A1-A262. DOI: 10.1136/thorax-2019-BTSAbstracts2019.229
43. Mavissakalian M, Brady S. The current state of biologic therapies for treatment of refractory asthma. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;59(2):195-207. DOI: 10.1007/s12016-020-08776-8.
44. de Groot J, Ten Brinke A, Bel E. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. *ERJ Open Res.* 2015;1(1):00024-2015. DOI: 10.1183/23120541.00024-2015
45. Información para Prescribir Ampliada – Fasenra. AstraZeneca Mexico 2018.
46. Rose DM, Hrnrcir DE. Primary eosinophilic lung diseases. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34(1):19-25. DOI: 10.2500/aap.2013.34.3628
47. Ramirez GA, Yacoub MR, Ripa M, Mannina D, Cariddi A, Ciceri F, et al. Eosinophils from physiology to disease: a comprehensive review. *Biomed Res Int.* 2018;2018:9095275. DOI: 10.1155/2018/9095275
48. Long H, Zhang G, Wang L, Lu Q. Eosinophilic skin diseases: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;50(2):189-213. DOI: 10.1007/s12016-015-8485-8
49. Ramakrishnan S, Camp JR, Vijayakumar B, et al. The use of benralizumab in the treatment of near-fatal asthma: a new approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(11):1441-1443. DOI: 10.1164/rccm.202001-0093LE
50. Ferguson GT, Cole J, Aurivillius M, Roussel P, Barker P, Martin BJ, et al. Single-use autoinjector functionality and reliability for at-home administration of benralizumab for patients with severe asthma: GRECO trial results. *J Asthma Allergy.* 2019;12:363-373. DOI: 10.2147/JAA.S224266
51. Ferguson G, Mansur A, Jacobs J, Hebert J, Clawson C, Tao W, et al. Assessment of an accessorized pre-filled syringe for home-administered benralizumab in severe asthma. *J Asthma Allergy.* 2018;11:63-72. DOI: 10.2147/JAA.S157762.
52. Martin UJ, Fuhr R, Forte P, Barker P, Axley MJ, Yan L, et al. Comparison of autoinjector with accessorized prefilled syringe for benralizumab pharmacokinetic exposure: AMES trial results. *J Asthma.* 2019;1-9. DOI: 10.1080/02770903.2019.1663428
53. Benralizumab for treating severe eosinophilic asthma. EE. UU.: National Institute for Health and Care Excellence; 2019.
54. GINA difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and management. EE. UU.: Global Initiative for Asthma; 2019. Disponible en: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>
55. Custovic A, Johnston SL, Pavord I, Gaga M, Fabbri L, Bel EH, et al. EAAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma. *Allergy.* 2013;68(12):1520-1531. DOI: 10.1111/all.12275
56. Mukherjee M, Bakakos P, Loukides S. New paradigm in asthma management: switching between biologics! *Allergy.* 2020;75(4):743-745. DOI: 10.1111/all.14038.

Mepolizumab for the treatment of severe eosinophilic asthma

Mepolizumab para el tratamiento de asma grave eosinofílica



Armando Partida-Gaytán,^{1,2} Luis Torre-Bouscoulet,³ Marco Polo Macías,² Alejandro Raimondi,⁴ Emilio Pizzichini^{5,6}

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

²GlaxoSmithKline, Ciudad de México, México

³Instituto de Desarrollo e Innovación en Fisiología Respiratoria, Ciudad de México, México

⁴GlaxoSmithKline, Buenos Aires, Argentina

⁵Universidad Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil

⁶GlaxoSmithKline, Brentford, Middlesex, Reino Unido

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. armando.x.partida@gsk.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. Mepolizumab para el tratamiento de asma grave eosinofílica. *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 especialista 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 ($CEI \geq 1000 \mu\text{g}$ 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 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

explicarse por la falta de adherencia al tratamiento, mala técnica al usar 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).^{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 sobrevida 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.¹⁹⁸ 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 y en el video accesible tras escaneo del código QR.

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}

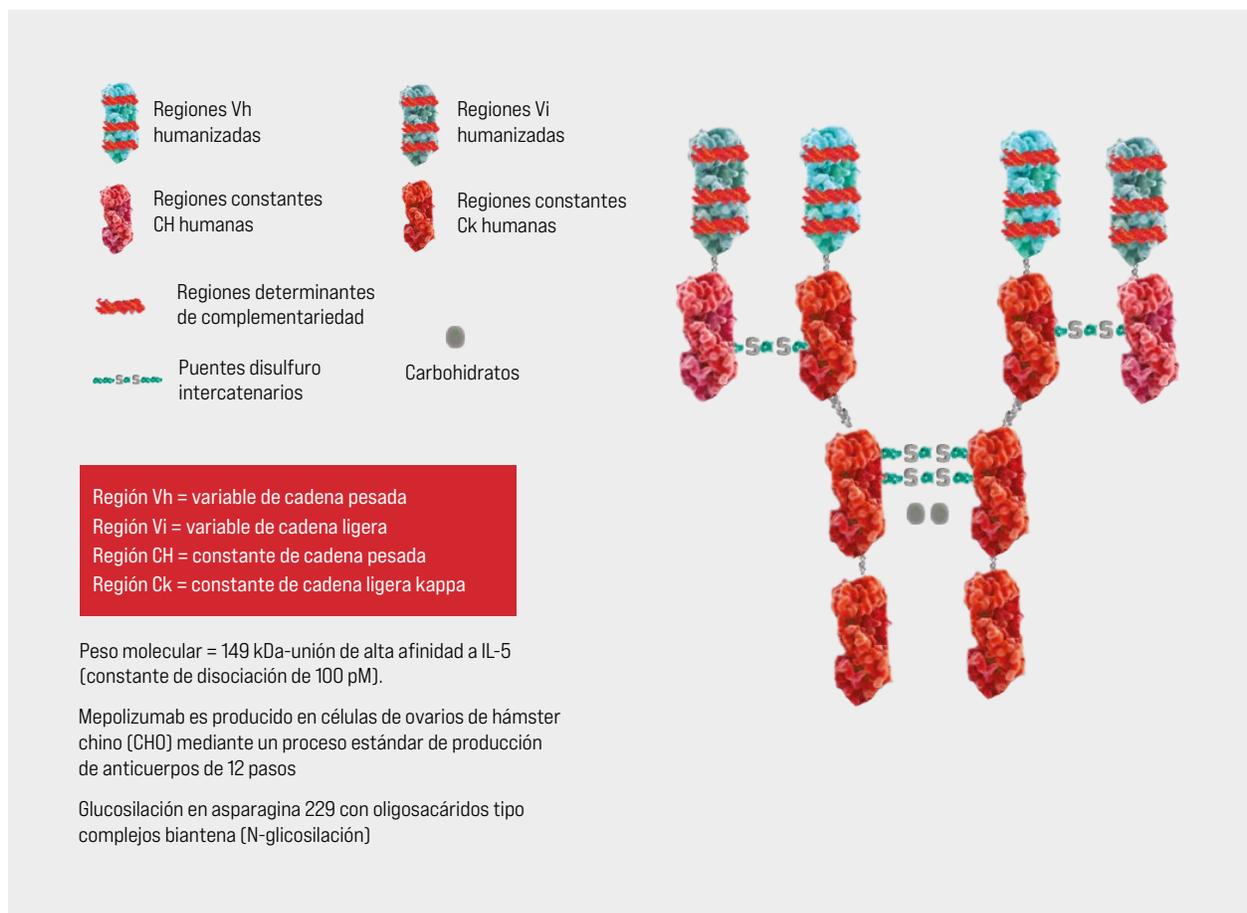


Figura 1. Características moleculares de mepolizumab. La imagen ilustra las principales características moleculares de mepolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-interleucina 5. European Medicines Agency. Assessment Report Nucala I International non-proprietary name: mepolizumab, 2015. Disponible 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 relevantes por las que hubiera requerido ciclo corto de esteroide, visita a urgencias o a hospitalización.
- Identificación del biomarcador que predice una respuesta clínica significativa favorable: cuenta de eosinófilos en biometría hemática ≥ 150 células/ μ L al momento de la evaluación del paciente o que en el historial de los últimos 12 meses registrara ≥ 300 células/ μ L.

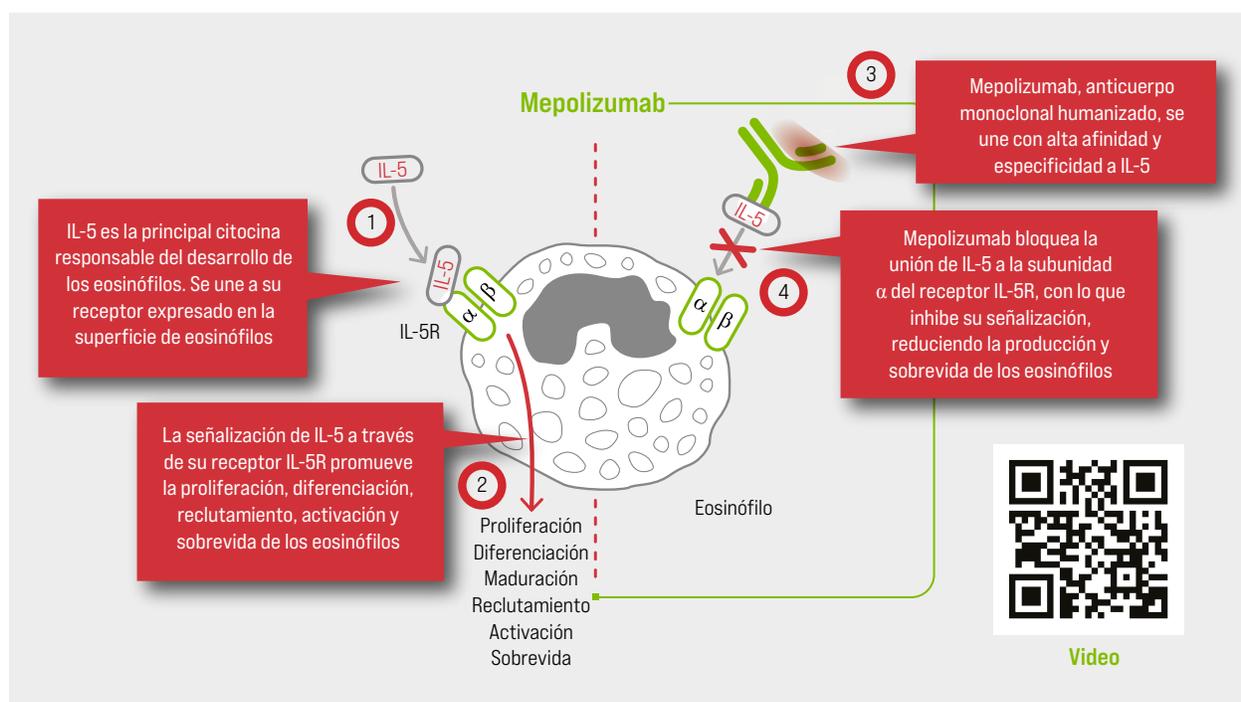


Figura 2. Mecanismo de acción de mepolizumab, anticuerpo monoclonal anti-interleucina 5 (IL-5). La imagen ilustra en los puntos 1 y 2 la señalización y el efecto biológico de IL-5 sobre los eosinófilos. Los puntos 3 y 4 muestran cómo mepolizumab inhibe el efecto biológico de IL-5 al unirse y bloquear 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 relevantes, 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		Los tres grupos de mepolizumab mostraron en promedio una reducción de 50 % exacerbaciones clínicamente relevantes <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.	Exacerbaciones clínicamente relevantes.	Mepolizumab por vía subcutánea mostró 53 % de reducción de las exacerbaciones clínicamente relevantes, 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 refractaria 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 (IC 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

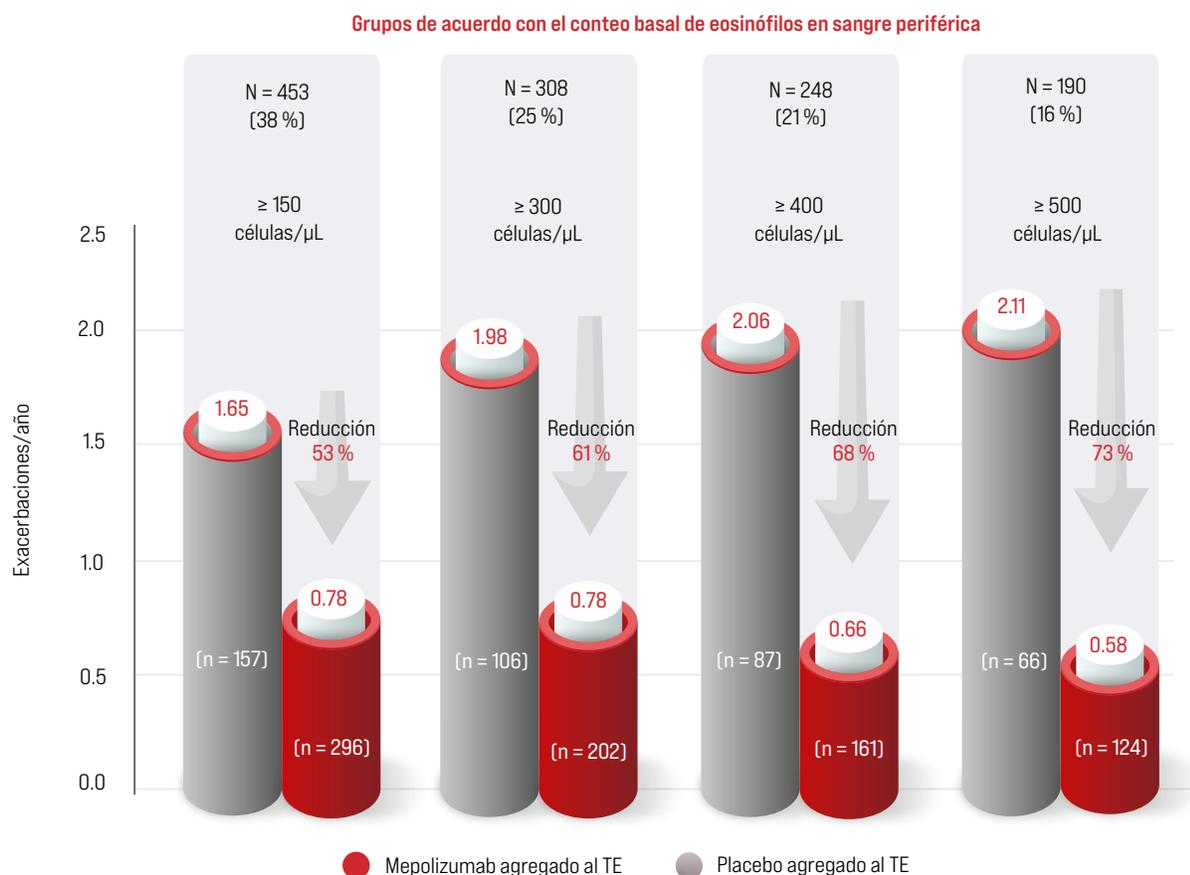


Figura 3. Gradiente de eficacia dependiente del conteo de eosinófilos en sangre periférica. En el gráfico se observa la eficacia (reducción de exacerbaciones) de mepolizumab en función del número de eosinófilos en la evaluación inicial. En las barras grises se observan las tasas anuales de exacerbaciones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

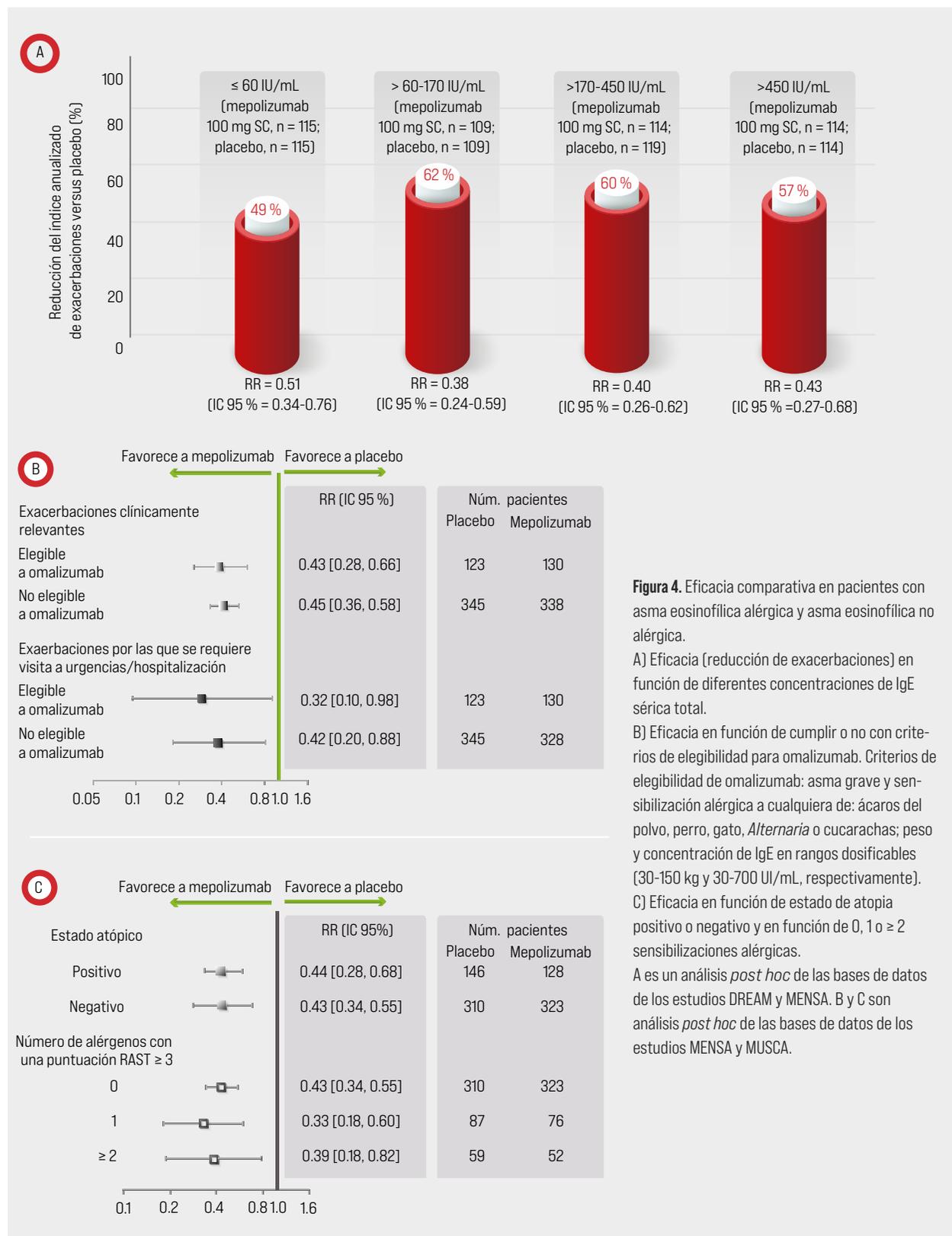


Figura 4. Eficacia comparativa en pacientes con asma eosinofílica alérgica y asma eosinofílica no alérgica.

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 UI/mL, respectivamente).
 C) Eficacia en función de estado de atopia 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 4.8 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.

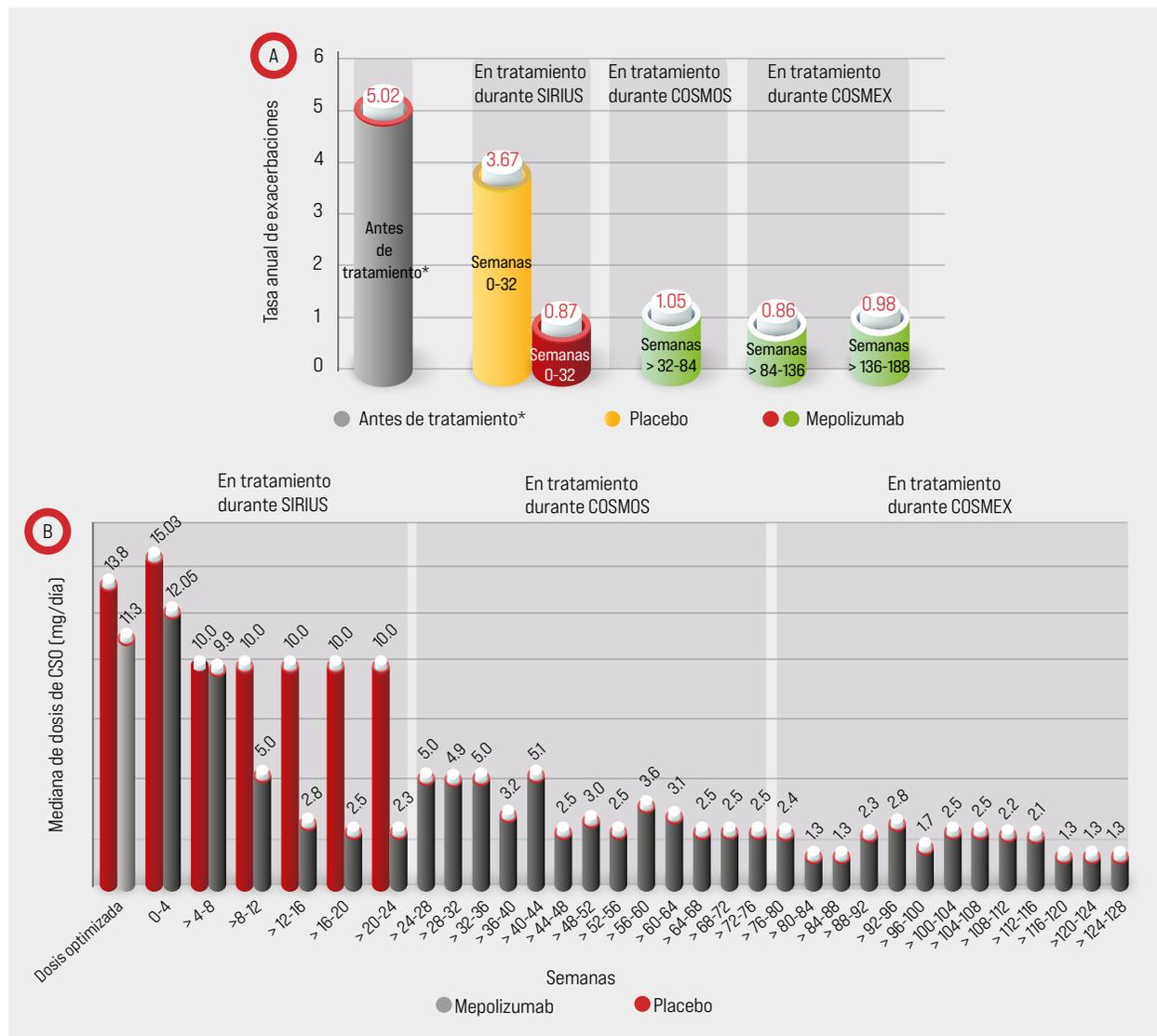


Figura 5. Observaciones de eficacia y efectividad en la población de pacientes con el espectro más grave de asma grave eosinofílica. A) Barra gris = tasa anual de exacerbaciones en pacientes con el espectro más grave de en el año previo a ingresar al estudio MENSA. Barras amarillas y rojas = tasas anualizadas de exacerbaciones observadas en el grupo placebo (amarilla; n = 24) y en el grupo tratado con mepolizumab (roja; n = 71) en MENSA. 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 MENSA, 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

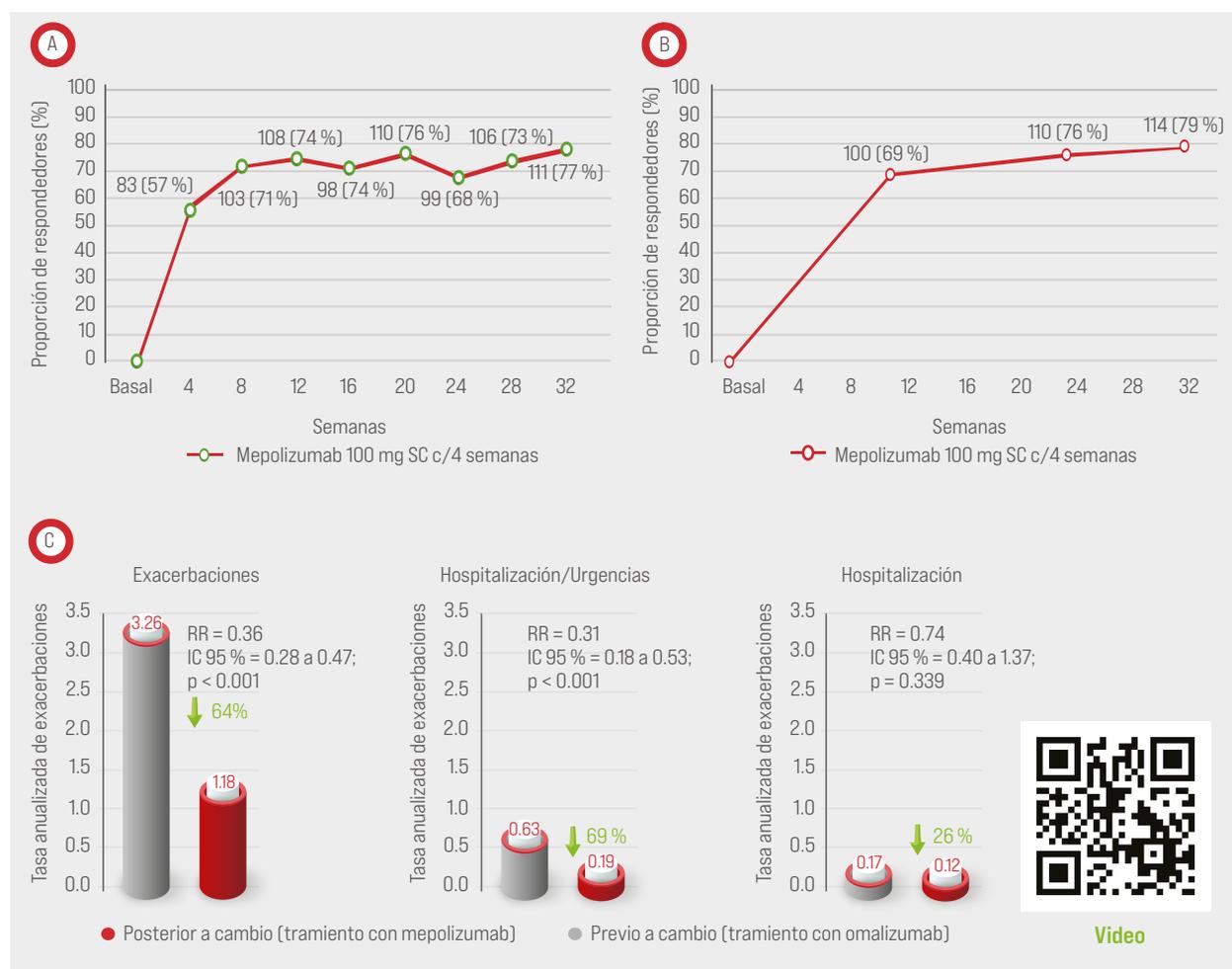


Figura 6. Observaciones de efectividad del estudio OSMO. A) Proporción de respondedores con mejoría clínica importante en el control del asma [cambio en Asthma Control Questionnaire \geq 0.5 puntos]. B) Proporción de respondedores con mejoría clínica importante en calidad de vida [cambio en St. George's Respiratory Questionnaire \geq 4 puntos]. C) Magnitud de reducción en exacerbaciones de asma. El código QR lleva 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 4 semanas previas y al iniciar mepolizumab *versus* Asthma Control Questionnaire cada 4 semanas, St. George's Respiratory Questionnaire al momento de iniciar mepolizumab *versus* 12, 24, y 32 semanas, 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 resta 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 descontinuaron por falta de eficacia	3.5-20 %	0 -3 %
Proporción de pacientes que descontinuaron 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/ μL en sangre periférica al momento de la evaluación o ≥ 300 eosinófilos/ μL 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 éxito. 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 5; 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 Investig 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: 10.1183/13993003.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: 10.1183/13993003.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, Taliercio 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