



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

Estudio de utilización de
omalizumab y
mepolizumab en asma
refractoria grave

M^a Teresa López Cárdenas



TRABAJO DE FIN DE GRADO

Estudio de utilización de omalizumab y mepolizumab en asma refractaria grave

-Trabajo experimental-

Grado en Farmacia

Autora: M^a Teresa López Cárdenas

**Tutores: Mercedes Galván Banqueri
Jesús Sánchez Bursón**

Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla

Hospital Virgen de Valme

Facultad de Farmacia- Universidad de Sevilla

Sevilla, Julio 2018



1.-RESUMEN.

Introducción. En los últimos años, se han comercializado diferentes fármacos biológicos dirigidos a dianas específicas del asma, como el omalizumab y mepolizumab. Ambos tienen la indicación de asma refractaria grave, que suponen un 5-10% de los pacientes.

Objetivos. El objetivo principal fue evaluar la efectividad de omalizumab y mepolizumab en pacientes con asma refractaria grave, y los secundarios: descripción de la población en tratamiento, evaluación de la adecuación de la prescripción y evaluación de la seguridad.

Metodología. Estudio observacional, unicéntrico, retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de asma refractaria grave en tratamiento con omalizumab y mepolizumab durante el periodo de enero de 2017 hasta febrero de 2018 en la UGC de Neumología. La efectividad de ambos fármacos se valoró, en la primera visita y al año del tratamiento, definiendo una respuesta clínica adecuada como: al menos un 50% menos de exacerbaciones que necesitan corticoides sistémicos, reducción clínicamente significativa en el uso continuado de corticoides orales y mejora del control del asma. La adecuación de las prescripciones se valoró teniendo en cuenta los criterios que se acordaron en la CFT del Hospital de Valme. Para la seguridad se registraron los eventos adversos descritos.

Resultados. El perfil del paciente con asma refractaria aguda es mujer de edad media, no fumadora y con una mediana de 18 años desde el diagnóstico, refractaria a alternativas terapéuticas. La adecuación de las prescripciones fue buena. En el caso del omalizumab, la mayoría de los pacientes manifestaron una respuesta clínica adecuada en las dos consultas. En el caso del mepolizumab, la efectividad solo se pudo valorar en la primera visita donde el 100% de los pacientes mostraron una respuesta clínica adecuada. Ambos fármacos presentaron una efectividad aceptable. Respecto a la seguridad, la mayoría de los eventos adversos coincidieron con los descritos en la ficha técnica.

Palabras claves: *Asma grave refractaria-mepolizumab-omalizumab-neumología*



ÍNDICE.

1.-Resumen.....	1
2.-Introducción	3
2.1.-Asma	3
2.2.-Omalizumab	7
2.3.-Mepolizumab	10
3.-Objetivos	13
4.-Metodología	13
5.-Resultados y discusión.	17
5.1.-Omalizumab.	17
5.1.1.-Descripción de la población.	17
5.1.2.-Adecuación.....	22
5.1.3.-Efectividad	23
5.1.4.-Seguridad	24
5.2.-Mepolizumab	25
5.2.1.-Descripción de la población	25
5.2.2.-Adecuación.....	29
5.2.3.-Efectividad	30
5.2.4.-Seguridad.	31
6.-Conclusiones.....	32
7.-Bibliografía	33

2.-INTRODUCCIÓN.

2.1.-ASMA.

El asma se define como “una alteración crónica de las vías aéreas que es compleja y caracterizada por síntomas variables y recurrentes, obstrucción al flujo aéreo e hiperrespuesta bronquial, todo ello acompañado de un fenómeno inflamatorio en la mucosa bronquial”. Cuando se estudia en grandes cohortes de pacientes, se observa que no todos los pacientes presentan todas las características, pudiendo predominar algunos de los síntomas por encima de los otros (Lötvall *et al.*, 2011). Esto es debido a que el asma es una enfermedad heterogénea con diferencias en: la gravedad, la historia natural, las comorbilidades y la respuesta al tratamiento.

El estudio Europeo de Salud Respiratoria constató unas tasas de asma de 4,7% en Albacete, 3,5% en Barcelona, 1,1% en Galdakano, 1% en Huelva y 1,7% en Oviedo (Urrutia *et al.*, 2007). En España ha aumentado en los últimos años, posiblemente con el desarrollo industrial (Barcala *et al.*, 2010).

Fisiopatología del asma.

La reacción alérgica está compuesta, por una fase inmediata o aguda y una fase tardía. Estas dos fases están precedidas por una fase de sensibilización y seguidas a veces por la fase de cronicidad.

Fase de sensibilización.

Cuando un individuo está expuesto a un alérgeno, las células dendríticas o células presentadoras de antígeno lo procesan y presentan mediante el complejo de histocompatibilidad a los linfocitos Th0. Los linfocitos Th0, se diferencian en un perfil Th2 que secretan IL-4, que favorece el proceso de maduración de Th0 a Th2, e IL-3. Estos linfocitos Th2 estimulan a los linfocitos B, convirtiéndolos en células productoras de IgE que se unirán a sus receptores de alta afinidad localizado en los mastocitos y basófilos. El paciente todavía se encuentra asintomático (Domingo, 2015).

Fase aguda o inmediata de la reacción alérgica.

Una vez que se ha dado la fase de sensibilización, si el paciente continua en contacto con los alérgenos, se producirán tres fenómenos de manera más o menos concomitante (Domingo, 2015):

- Continúa el proceso de sensibilización y producción de IgE.
- Algunos alérgenos serán capturados por las IgE que están fijadas en los mastocitos y basófilos, produciendo un proceso llamado “entrecruzamiento” que terminará liberando los mediadores de la inflamación alérgica. Con este proceso comienza ya la sintomatología clínica.
- Otros alérgenos pueden dirigirse a los IgE de membrana (mIgE), que expresan los linfocitos, produciendo una serie de cambios que finalmente activan los linfocitos B.

Fase tardía de la reacción alérgica.

Trascurrida entre cuatro y ocho horas de la exposición, las IL-5 e IL-13 liberadas anteriormente favorecen el reclutamiento de eosinófilos. Estos eosinófilos, a su vez, por un lado liberan más IL-5, que van a reclutar y activar a más eosinófilos y por otro secretan mediadores que aumentan los síntomas clínicos (Domingo, 2015).

Fase de cronicidad.

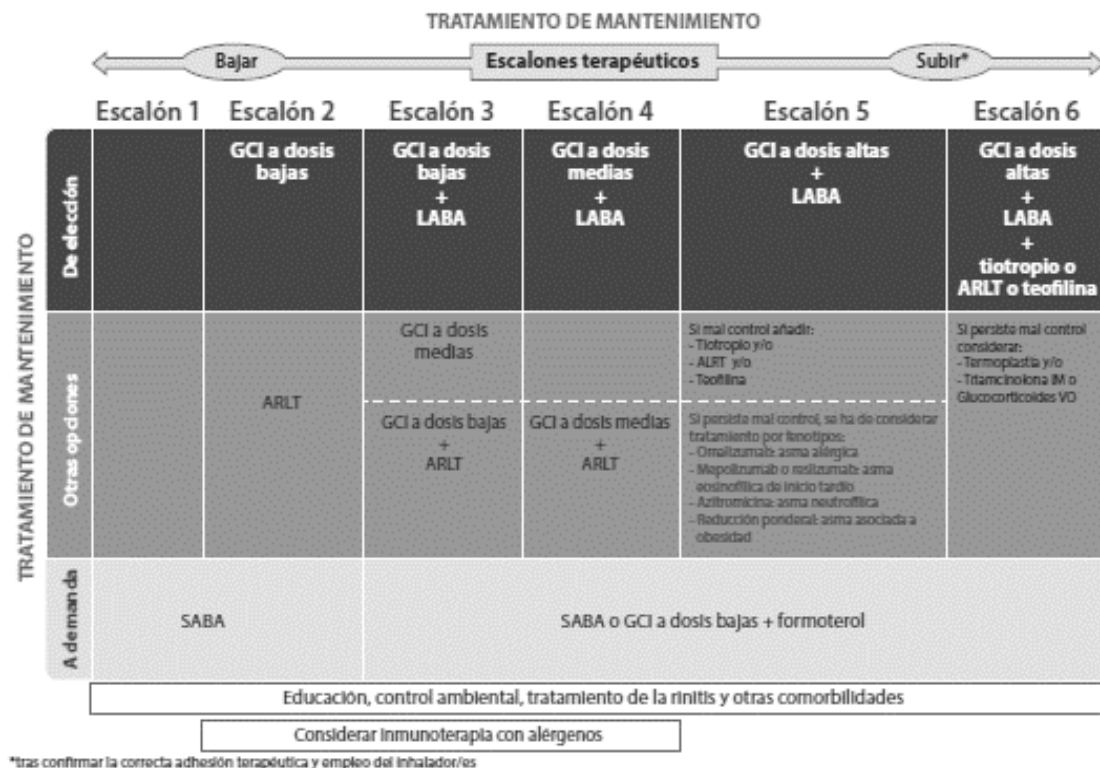
Esta fase se parece en algunos aspectos a la fase tardía de la reacción alérgica. La alta concentración de IgE estimula la captación de alérgenos y acelera las respuestas de toda la cascada alérgica. Esto favorece que se recluten más eosinófilos que continúan ejerciendo un efecto inflamatorio crónico. Este proceso puede ocurrir en presencia de una concentración de alérgenos mínima o incluso en ausencia (Domingo, 2015).

Asma refractaria grave.

El asma afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo y se estima que causa 1/150 muertes en el mundo. La mayoría de los pacientes asmáticos están bien controlados con corticoides inhalados (CI) y agonistas beta-2 adrenérgicos de acción prolongado (SABA). Sin embargo, un 10-15% de los pacientes son refractarios a este tratamiento y presentan un asma refractaria grave (Low and Bardin, 2017). Un estudio llevado a cabo en España determinó que 3,9% de la población asmática presentaba asma refractaria grave (Quirce *et al.*, 2011).

La Global Initiative for Asthma (GINA) (GINA, 2018) y la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) (GEMA, 2017) evalúan la gravedad del asma en función del tratamiento necesario para controlar los síntomas y las exacerbaciones. Como podemos ver en la figura 1, la GEMA ha establecido 6 escalones terapéuticos correspondiendo los escalones 5 y 6 al asma refractaria grave. En un futuro, estos niveles terapéuticos serán matizados por un enfoque del tratamiento por fenotipos (Martin and Panariti, 2017).

Figura 1.-Escalones terapéuticos del asma establecidos por la GEMA (GEMA, 2017).



Tradicionalmente, los términos “asma severa”, “asma difícil de tratar” o “asma refractaria grave” se han utilizado para describir a los pacientes que no conseguían un buen control de los síntomas a pesar del tratamiento a altas dosis. Hay que tener cuidado, ya que este término engloba dos variedades (Chung *et al.*, 2014):

- Asma difícil de tratar. Son aquellos pacientes, que a pesar de recibir varios fármacos y a dosis elevadas, no consiguen un control del asma debido a la baja adherencia al tratamiento.
- Asma refractaria al tratamiento. Serían el resto de casos de asma refractaria grave en los que, tras descartar los factores externos de un asma de control difícil, la enfermedad sigue sin estar controlada por respuesta parcial al tratamiento.

Para evitar estos problemas varias organizaciones han definido el asma refractaria grave:

- La GINA “El asma refractaria grave es aquella que persiste a pesar de CI junto a agonistas beta-2 de larga duración a altas dosis (LABA)” (GINA, 2018)
- La GEMA (GEMA, 2017), basada en parte en la Task Force ERS/ATS “El asma refractaria grave es aquella que persiste mal controlada pese a recibir tratamiento con una combinación de GI/LABA, a dosis elevadas en el último año, o bien glucocorticoides orales (CSO) durante al menos seis meses del mismo periodo” (Chung *et al.*, 2014). Según esta definición, la falta de control será objetivada mediante cualquiera de los siguientes puntos (Low and Bardin, 2017):
 - Test de control del asma <20 o cuestionario de control del asma >15.
 - Más de dos exacerbaciones graves o haber recibido más de dos ciclos de CSO o de más de tres días cada uno en el año anterior.
 - Más de una hospitalización por exacerbación grave, ingreso en UCI o ventilación mecánica en el año anterior.
 - VEF1<80% tras broncodilatación.

2.2.-OMALIZUMAB.

IgE en el asma.

La IgE tiene un papel importante en la fisiopatología del asma. La IgE se une por el dominio Cε3 a sus receptores de alta y baja afinidad. Los receptores de baja afinidad (FcεRII) se expresan en la membrana de diferentes células (células B, células T, macrófagos) ayudando a mantener la respuesta alérgica. Cuando la IgE se une a los receptores de alta afinidad (FcεRI) induce una serie de reacciones intracelulares que finalizan en la desgranulación de los mastocitos y la liberación extracelular de mediadores inmediatos de la inflamación (prostaglandinas, IL, leucotrienos, etc.). Una activación constante de los mastocitos dependientes de IgE puede contribuir al aumento del daño vascular, la infiltración de las células inflamatorias, el aumento de la migración y la maduración de las células dendríticas (Domingo, 2015; Palomares *et al.*, 2017).

Los linfocitos B expresan en su superficie IgE de membrana (mIgE). Cuando un antígeno se entrecruza con dos mIgE se producen una serie de cambios que finalmente activan a los linfocitos B. Estos linfocitos B se convertirán en células plasmáticas que secretarán IgE al medio externo. La IgE se une a las células dendríticas o CPA, lo cual facilita la captación de alérgenos y su presentación a las células T (Domingo, 2015).

El desarrollo del omalizumab capaz de neutralizar este anticuerpo representó un gran avance en el tratamiento del asma alérgica refractario grave, ya que bloquea la cascada alérgica desencadenada por las IgE.

Omalizumab.

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado antiIgE, obtenido mediante la tecnología del ADN recombinante, a partir de una línea celular mamífera de ovario de hámster chino (AEMPS, 2009). Fue aprobado en 2003 por la FDA (Food and Drug Administration) y en 2005 por la EMA (Agencia Europea del Medicamento) (Molimard *et al.*, 2014).

En España, según la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) (AEMPS, 2009), el omalizumab está indicado en el tratamiento:

- Asma alérgica en pacientes niños (de 6 a 12 años de edad), adolescentes (a partir de los 12 años de edad) y adultos.
- Urticaria crónica espontánea (UCE) en pacientes adultos y adolescente (a partir de los 12 años).

Aunque omalizumab solo esté aprobado para estas dos indicaciones, se está estudiando su uso en otras enfermedades mediadas por IgE como en la urticaria crónica, queratoconjuntivitis atópica, dermatitis atópica o alergias alimentarias (Navinés-Ferrer *et al.*, 2016).

Mecanismo de acción.

A la hora de desarrollar un anticuerpo monoclonal es muy importante identificar la diana. En el tratamiento anti-IgE, el dominio Cε3 es clave ya que es por donde se une la IgE a sus receptores

de superficie localizado en la membrana de mastocitos y basófilos.

Una vez que la IgE se ha unido a sus receptores sufre una serie de transformaciones espaciales que favorecen el reconocimiento de los alérgenos. Estas transformaciones también afectan al dominio Cε3, por lo que se vuelven irreconocible por el omalizumab. Por esta razón, el omalizumab se va a unir a la IgE libre circulante, no a la unida a los receptores. El efecto anti-IgE produce una disminución rápida y sustancial de las IgE libres. Produciendo una disminución de los receptores de alta afinidad (FcεRI) en los basófilos, CPA y

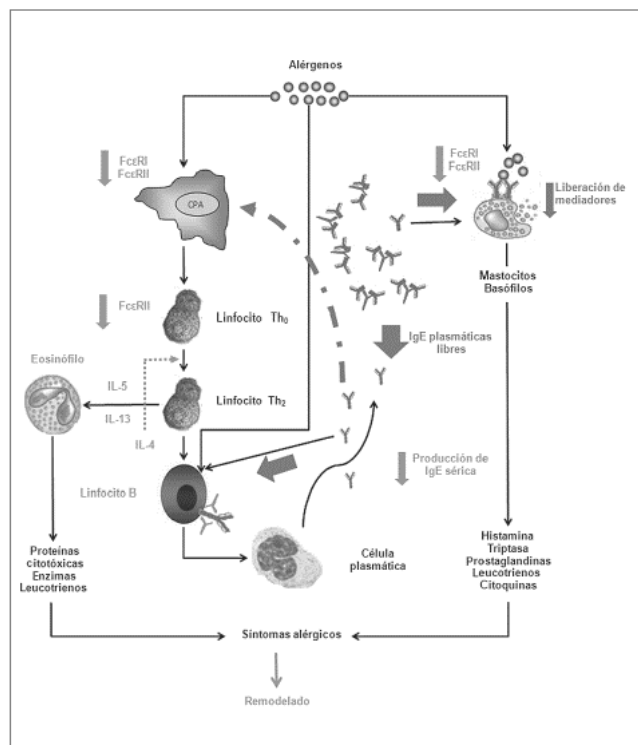


Figura 2.- Mecanismo de acción del mepolizumab (Domingo, 2015).

monocitos a los siete días de su administración. Esto disminuye la liberación extracelular de mediadores inmediato de la inflamación (Domingo, 2015; Palomares *et al.*, 2017).

Al disminuir la concentración de IgE también se produce una disminución de los receptores de baja afinidad, esto inhibe la presentación de alérgenos a las células T, lo cual disminuye la activación de las mismas, bloqueando la sensibilización del paciente tanto en las fases inmediatas como en las fases tardías de la reacción alérgica (Domingo, 2015).

Omalizumab podría tener otro efecto colateral en los linfocitos B. Estos linfocitos expresan unas IgE de superficie de tipo transmembrana, son unas IgE diferentes a las IgE circulantes. Estas IgE tienen unas regiones adicionales que le sirve de anclaje a la membrana celular de los linfocitos B, por lo que el dominio Cε3 está libre, y por tanto pueden ser bloqueados por el omalizumab (Domingo, 2015).

En definitiva, el omalizumab actúa por dos mecanismos (Palomares *et al.*, 2017):

- Un mecanismo directo disminuyendo las concentraciones de IgE circulantes.
- Un mecanismo indirecto regulando a la baja los receptores de alta y baja afinidad y, por tanto, disminuyendo la liberación de mediadores inflamatorios e inhibiendo la presentación de los alérgenos.

Ensayos clínicos pivótales.

El ensayo clínico pivotal llevado a cabo para evaluar la eficacia y seguridad del omalizumab y que concedió la autorización al fármaco fue el estudio INNOVATE. Fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, de doble ciego controlado con placebo durante 28 semanas, en adultos y adolescentes con asma alérgica refractaria grave, función pulmonar reducida y control inadecuado de los síntomas del asma, a pesar del tratamiento con altas dosis de CI y LABA (Humbert *et al.*, 2005).

El objetivo principal de este estudio fue determinar el efecto de omalizumab frente a placebo en las exacerbaciones del asma clínicamente significativas. Los objetivos secundarios fueron evaluar la seguridad y tolerabilidad de omalizumab en esta población (Humbert *et al.*, 2005).

La variable principal para valorar la eficacia fue las exacerbaciones asmáticas clínicamente significativas a las 28 semanas (Humbert *et al.*, 2005).



El resultado para dicha variable fue una disminución del 26% en las exacerbaciones del asma en comparación con el grupo placebo. Hay que destacar que el elevado número de pacientes sin exacerbaciones asmáticas posiblemente se deba a la alta monitorización de los pacientes con un mejor cumplimiento del tratamiento de base (Humbert *et al.*, 2005).

Posología, forma de preparación y administración.

La dosis y la frecuencia de administración de omalizumab se determina a partir del recuento de IgE (U/ml), antes de iniciar el tratamiento, y del peso corporal (Kg). A partir de estos dos datos, se calcula la dosis que podrá ser de 75 a 600 mg de omalizumab en 1 a 4 inyecciones mensuales (AEMPS, 2009).

Las inyecciones se administran por vía subcutánea en el deltoides, no por vía intravenosa o intramuscular. Si por algún motivo no se pueden administrar en el deltoides, se puede administrar en el muslo (AEMPS, 2009).

2.3.-MEPOLIZUMAB.

IL-5 en el asma.

La IL-5 tiene un papel importante en la fisiopatología del asma. Las interleuquinas-5 presentan las siguientes funciones (Blümchen, Kallinich and Hamelmann, 2001):

- Tienen la capacidad de inducir la diferenciación terminal y la proliferación de los eosinófilos en la médula ósea.
- Prolonga la supervivencia de los eosinófilos mediante la prevención de la apoptosis.
- Tienen una actividad quimioatrayente débil en los eosinófilos, pero aumenta la adherencia de estos a las células endoteliales bronquiales.
- Favorecen la desgranulación de los eosinófilos.

Como podemos ver la IL-5 desempeña un papel importante en la proliferación, la diferenciación, la maduración, la migración y la supervivencia de los eosinófilos (Blümchen, Kallinich and Hamelmann, 2001).

Mepolizumab.

El mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IL-5, producido en las células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante (AEMPS, 2015). Fue aprobado en 2015 por la FDA y la EMA.

En España según la AEMPS, el mepolizumab está indicado como tratamiento adicional en pacientes adultos con asma eosinofílica refractaria grave (AEMPS, 2015). Aunque el mepolizumab solo está aprobado para esta indicación, se está estudiando su uso en aquellas patologías en las que los eosinófilos tienen un papel importante como en: la esofagitis eosinofílica, la dermatitis atópica, el síndrome de hiper-eosinofilia y el síndrome de Churg-Strauss (Berair and Pavord, 2013).

Mecanismo de acción.

El mepolizumab es un anticuerpo anti-IL5. La IL-5 es una citoquina clave en la maduración, activación y supervivencia de los eosinófilos, además de muy selectiva debido a que los receptores de IL-5 (IL-5R) solo se encuentra en los eosinófilos y los basófilos. El IL-5R está constituido por una subunidad alfa (IL-5R-alfa) ,específica para la IL-5, y una subunidad beta (IL-5R-beta) ,responsable de la traducción de señales (Greenfeder *et al.*, 2001).

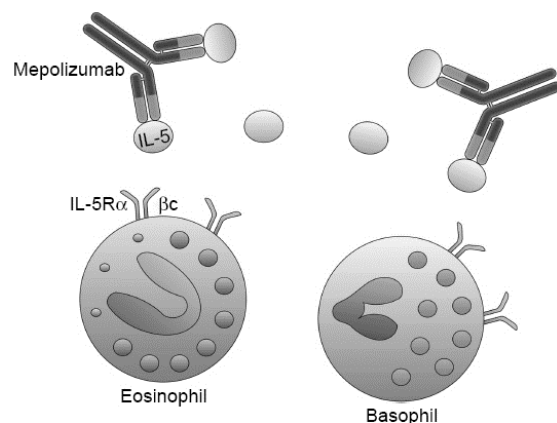


Figura 3.- Mecanismo de acción del omalizumab (Pelaia *et al.*, 2017).

El mepolizumab se une a una cadena de la IL-5, alterando su interacción con la subunidad alfa de IL-5R, reduciendo así el recuento de eosinófilos y por tanto el número de exacerbaciones y el uso de corticoides (Abonia and Putnam, 2011). Esto se puede explicar, ya que los aumentos de eosinófilos en sangre se han correlacionado con un asma grave y un aumento de exacerbaciones (Bousquet *et al.*, 1990).

Ensayos clínicos pivótales.

Los ensayos clínicos pivótales, que se llevaron a cabo para evaluar la eficacia de mepolizumab, fueron tres estudios de fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, con una duración de 24-52 semanas, en pacientes de 12 años de edad o mayores que continuaban no controlados con su tratamiento estándar actual (altas dosis de CI y >1 tratamiento de mantenimiento adicional), o bien eran dependientes de corticoides sistémicos (Pavord *et al.*, 2012; Bel *et al.*, 2014; Ortega *et al.*, 2014).

Las variables principales para valorar la eficacia de mepolizumab fueron (Pavord *et al.*, 2012; Bel *et al.*, 2014; Ortega *et al.*, 2014):

- La frecuencia de exacerbaciones en los estudios DREAM y MENSA.
- La reducción del uso de corticoides en el estudio SIRIUS.

Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos confirmaron los efectos beneficiosos del mepolizumab en pacientes con asma eosinofílica refractaria grave. En los tres estudios, mepolizumab demostró una disminución significativa del número de exacerbaciones clínicamente relevantes, así como del número de ingresos y/o visitas a urgencias, pero no un beneficio significativo sobre la función pulmonar y los síntomas del asma (Pavord *et al.*, 2012; Bel *et al.*, 2014; Ortega *et al.*, 2016).

Posología, forma de preparación y administración.

La dosis de mepolizumab recomendada en adultos es de 100 mg por vía subcutánea, una vez cada 4 semanas. En la población infantil no se ha establecido todavía la seguridad y eficacia. No se requiere un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada ni en insuficiencia renal y hepática (AEMPS, 2015).

Las inyecciones se administran solo por vía subcutánea en el deltoides, muslo o abdomen (AEMPS, 2015).

3.-OBJETIVOS.

Objetivo principal.

- Evaluar la efectividad de omalizumab y mepolizumab en el asma refractaria grave.

Objetivos secundarios.

- Describir la población de pacientes del Hospital de Valme en tratamiento con omalizumab y mepolizumab.
- Evaluar la adecuación de la prescripción en función de los criterios aprobados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT) del Hospital de Valme.
- Evaluar la seguridad de los dos fármacos.

4.-METODOLOGÍA.

Diseño.

Estudio observacional retrospectivo.

Ámbito de estudio.

Se llevó a cabo en la Unidad de Gestión Clínica (UGC) de Farmacia del Hospital de Valme.

Población.

Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos diagnosticados de asma refractaria grave.
- Pertenecientes a la UGC de Neumología.
- Que estuvieran en tratamiento con omalizumab o mepolizumab durante el periodo de enero de 2017 hasta febrero de 2018.

Criterios de exclusión:

- Los pacientes que no cumplieran los criterios de inclusión.

Procedimiento de trabajo.

Se obtuvo un listado de pacientes de la UGC de Neumología del Hospital de Valme en tratamiento con omalizumab y mepolizumab a través del sistema informático Farmatools[®]. Se recogieron los datos de las historias clínicas electrónica de los pacientes (DIRAYA).

La adecuación de las prescripciones se valoró teniendo en cuenta los criterios que se acordaron en la CFT del Hospital de Valme. Para el omalizumab eran:

- Asma alérgica grave persistente (IgE > 75 U/ml), con función pulmonar reducida (FEV1 < 80%) y múltiples exacerbaciones graves documentadas, a pesar de:
 - o CI a dosis altas junto con LABA como tratamiento base.
 - o Antagonistas de leucotrienos o teofilina y corticoides orales de mantenimiento
- Los pacientes deben mostrar un alto grado de cumplimiento en el uso de la medicación (especialmente los inhaladores).
- Situación inestable en los últimos 12 meses por exacerbaciones graves de su enfermedad, puesta de manifiesto por: > 2 ingresos hospitalarios o > 3 visitas no programadas a consultas o urgencias.

Y en el caso del mepolizumab eran:

- Enfermedad asmática que persiste "mal controlada" a pesar de recibir tratamiento con una combinación de CI a dosis elevadas junto con LABA último año, o bien CSO durante al menos 6 meses del periodo. Se define "mal control" si se objetiva alguna de las siguientes situaciones:
 - o Test de control del asma (ATC) < 20 o cuestionario de control del asma (ACQ) > 1,5.
 - o > 2 exacerbaciones graves o haber recibido > 2 ciclos de CSO de > 3 días cada uno en el año anterior.
 - o > 1 hospitalización por exacerbación grave, ingreso en UCI o ventilación mecánica en el año anterior.
 - o VEF1 < 80% tras broncodilatador.



- Nivel de eosinófilos en sangre >300 células/microlitro.
- Criterios de exclusión:
 - Fumadores.
 - Enfermedad pulmonar clínicamente importante además del asma.
 - Enfermedad que podría producir elevaciones en el recuento eosinófilos.
 - Antecedentes de mala adherencia al tratamiento.
 - Enfermedad concomitante clínicamente relevantes no controladas.
 - Embarazo o lactancia.

La efectividad de ambos fármacos se valoró, en la primera visita (aproximadamente a los 4 meses de iniciar el tratamiento) y al año del tratamiento, definiendo respuesta clínica adecuada como:

- Al menos un 50% menos de exacerbaciones de asma que necesitan corticoides sistémicos.
- Reducción clínicamente significativa en el uso continuado de CSO.
- Mejora del control del asma.

Variables.

- Variables descriptivas basales:
 - Edad.
 - Sexo.
 - Tabaquismo.
 - Duración del asma.
 - Tratamiento basal.
 - Duración del tratamiento.
 - Historia de intubación.



- Variables clínicas. Se tomaron al inicio y tras la administración de los fármacos:
 - FVC.
 - FEV1.
 - FEV1/FVC.
 - Recuento de eosinófilos.
 - Recuento de IgE.
 - Número de exacerbaciones graves.
- Variables de adecuación:
 - Adecuado (cumple todos los criterios), no adecuado (no cumple ningún criterio) o no valorable (ausencia de algún dato).
- Variables de efectividad:
 - Tasa de exacerbaciones graves
 - Uso de corticoides
 - Control del asma.
- Variables de seguridad:
 - Efecto adverso. Si/no

Análisis estadístico.

Se efectuó un análisis descriptivo, para las variables cualitativas se utilizó porcentajes y para las variables cualitativas medidas centrales (media) con medidas de dispersión (desviación estándar, rango)

Los datos fueron tabulados mediante Excel 2016®.

Aspectos éticos.

En este estudio, al tratarse de un estudio observacional retrospectivo, no fue necesario pedir autorización al comité ético ni obtener el consentimiento informado de los pacientes.

La información confidencial de los pacientes fue protegida de acuerdo con la normativa nacional establecida.



5.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

5.1.-OMALIZUMAB.

5.1.1.-DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN.

Variables descriptivas basales.

Como podemos ver reflejado en la tabla 1, el perfil de paciente en tratamiento con omalizumab es mujer de edad media, no fumadora, con una mediana de 18 años desde el diagnóstico, refractaria a alternativas terapéuticas.

Características	N=15
Edad, media en años (rango)	51 (28-74)
Sexo	
Mujer, n (%)	14 (93,3)
Hombre, n (%)	1 (6,7)
Tabaquismo, n (%)	
No fumadores	11 (73,3)
Exfumadores	4 (26,7)
Duración del asma, media en años (rango)	18 (3-49) *
Tratamiento basal, n (%)	
GC inhalados	14 (93,3)
GC orales	14 (93,3)
LABA	10 (66,7)
SABA	13 (86,7)
Antileucotrieno	13 (86,7)
Teofilina	1 (6,7)
Omalizumab (previamente)	4 (26,7)
Duración del tto. con Omalizumab, media en meses (rango)	29 (7-95)
Historia de intubación, n (%)	2 (13,3)

Tabla 1.-Características demográficas de la población.

(*). Datos obtenidos a partir de los pacientes que se tenían datos.

Las características de estos pacientes coinciden con las descritas en el metaanálisis (Abraham *et al.*, 2016) ,en el que se revisaron 24 estudios de efectividad del omalizumab en “vida real”, donde los pacientes eran principalmente mujeres, con un rango de aproximadamente 25 a 70 años, no fumadores entre el 58% y el 93% de los pacientes.

Los pacientes que iniciaron el tratamiento con omalizumab se encontraban en el cuarto escalón según la guía GINA (GINA, 2018) y en el quinto escalón según la guía GEMA (GEMA, 2017) como se puede ver reflejado en la tabla 1, a pesar de esto el asma no estaba controlado. Esto refleja la gravedad de la enfermedad y la necesidad de subir al siguiente escalón terapéutico.

4 de los pacientes reiniciaron el tratamiento con omalizumab, ya que tras su suspensión el asma empeoró. Los efectos del omalizumab disminuyen gradualmente al retirarlo. Estos pacientes volvieron a tener una buena respuesta al omalizumab. Estos datos son similares a los obtenidos en el estudio (Molimard *et al.*, 2014). El 55,7% de los pacientes empeoró a los 13 meses de suspender el tratamiento. De estos, el 75% mostraron una respuesta excelente o buena al ser tratados de nuevo con omalizumab. También se vio que el cese del tratamiento no se asocia con ningún efecto rebote.

Los pacientes de este estudio llevaban una media de dos años y medios con omalizumab. Según el estudio (Lowe and Renard, 2011) omalizumab podría producir modificaciones en el asma a largo plazo. Se estimó que omalizumab podría reducir la producción de IgE en un 54% por año, por lo que el paciente podría alcanzar niveles normales de IgE a los 5-6 años. Esto implica la posibilidad de modificar la dosificación o incluso retirar el fármaco.

Variables clínicas.

Valores espirométricos.

Como podemos ver en la tabla 2, tanto la capacidad vital forzada (FVC) como el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) antes de iniciar el tratamiento con omalizumab se encontraban en torno a 60%, es decir, disminuidos ya que los valores normales se consideran >80%. Estos datos coinciden con los obtenidos en el metaanálisis (Abraham *et al.*, 2016), en el cual los valores de FEV1 van desde 51,7% a 74,6%, con la excepción de un estudio en el cual los pacientes presentaban un FEV1 de 93,5%.

Tabla 2.- Valores espirométricos.

Variables clínicas	N=1	Antes de omalizumab	de 1º revisión	2º revisión
FVC, media % (rango)		67,79 (50-95,4) *	----	----
FEV1, media % (rango)		61,67 (35-95) *	78,94 (45-111) *	67,7 (41-67) *
FEV1/FVC, media % (rango)		68,37 (48,01-92) *	74,85 (58,3-92,7) *	64,5 (41-67) *

(*). Datos obtenidos a partir de los pacientes que se tenían datos.

Tras la administración del omalizumab, en la primera revisión se observó un aumento del 17,27% en la FEV1 y de un 6,03% en la segunda revisión, por lo que podemos decir que el tratamiento con omalizumab se puede asociar con cambios en la función pulmonar. En el ensayo INNOVATE (Humbert *et al.*, 2005), no se encontraron diferencias significativas en el FEV1 entre los dos grupos. En estudios posteriores si se han observado modestas mejorías en la función pulmonar (Pradère *et al.*, 2016):

- En el metaanálisis (Abraham *et al.*, 2016) se determinó que el tratamiento con omalizumab si producía cambios significativos en la función pulmonar.
- En (Bousquet *et al.*, 2011) se observó una mejora del 7,9% en FEV1 en las primeras 16 semanas de tratamiento.

Recuento de IgE.

El recuento de IgE, en nuestros pacientes antes de iniciar el tratamiento con omalizumab, era 374,1 U/ml (180-829) unos niveles alto, ya que los valores normales se encuentran entre 0-158 U/ml. En el metaanálisis (Abraham *et al.*, 2016) los pacientes también presentaban un recuento de IgE elevado, pero con variabilidad entre los estudios.

En este estudio no se ha podido valorar este parámetro porque no venía recogido en la historia clínica. En visitas posteriores sería interesante recogerlo para ver cómo afecta el uso de omalizumab en el recuento de IgE.



Tasa de exacerbaciones.

Se define exacerbación como un empeoramiento del asma que requiere el aumento de corticoides inhalados o corticoides orales o intravenoso durante 3 días o más (Sumino *et al.*, 2017).

El 86,7% (13) de los pacientes habían presentado al menos una exacerbación en el año anterior. Los dos pacientes que no tuvieron exacerbaciones presentaban una sintomatología persistente que no les permitía realizar una vida normal. En el estudio INNOVATE (Ortega *et al.*, 2016), en el año anterior al inicio de omalizumab, más de la mitad de los pacientes habían requerido tratamiento en salas de emergencias, más de un tercio fueron ingresadas en el hospital y los dos tercios restantes fueron considerados en alto riesgo de muerte por asma. En el metaanálisis (Abraham *et al.*, 2016), entre el 88,5% -100% experimentaron al menos una exacerbación en el año anterior. El promedio era entre 0,9 y 7,5 exacerbaciones por pacientes en el año anterior al tratamiento con omalizumab, estos datos son similares a los de este estudio como podemos ver en la tabla 3.

Tabla 3.- Tasa de exacerbaciones.

Variables clínicas	N=15	Antes de omalizumab	1º revisión	2º revisión
Número de exacerbaciones anuales que requieren ingresos hospitalarios, media (rango)		2,3 (0-10) *	0,57 (0-4) *	0,44 (0-4) *
Número de exacerbaciones anuales que requieren visitas a urgencias, media (rango)		4,6 (0-24) *	0*	0,56 (0-4)
Número de exacerbaciones anuales totales, media (rango)		6,6 (0-24) *	0,57 (0-4)	1 (0-5) *

(*). Datos obtenidos a partir de los pacientes que se tenían datos.

Tras la administración de omalizumab, se observó una disminución en las exacerbaciones en la primera revisión y en la segunda revisión. En el estudio INNOVATE (Ortega *et al.*, 2016) se observó que los pacientes con omalizumab disminuyeron en un 26% las exacerbaciones clínicas, un 50% las exacerbaciones graves y un 44% las visitas a urgencias la tasa de exacerbaciones en



comparación con placebo. En los metaanálisis (Lai *et al.*, 2015) y (Abraham *et al.*, 2016) el uso de omalizumab se asoció a una reducción significativa en la tasa de exacerbaciones.

En definitiva, el omalizumab ha demostrado reducir las exacerbaciones de forma significativa tanto en los estudios aleatorios como en los estudios de “vida real” (Pradère *et al.*, 2016).

Control del asma.

El control del asma se define como el grado en que las diversas manifestaciones del asma se han reducido o eliminado por el tratamiento (Reddel *et al.*, 2009).

Se observó que los pacientes presentaban un control del asma tras la administración del omalizumab, en la primera revisión era del 86,7% y en la segunda revisión del 81,8%. En el estudio INNOVATE (Humbert *et al.*, 2005), los pacientes con omalizumab incrementaron el control del asma y la calidad de vida de forma significativa en comparación con el grupo control, aunque este también mejoró. En el estudio (Pradère *et al.*, 2016; Sumino *et al.*, 2017) y en el metaanálisis (Abraham *et al.*, 2016) también se vió una mejoría del control del asma. Se ha observado que en los ensayos aleatorios con un grupo control, este efecto generalmente es menos pronunciado.

Tabla 4.- Control del asma.

Variables clínicas	N=15	1º revisión	2º revisión
Control del asma, n (%)			
Mejora		11 (73,4)	3 (27,3) *
Estable		2 (13,3)	6 (54,5) *
Empeora		2 (13,3)	2 (18,2) *

(*). Datos obtenidos a partir de los pacientes que se tenían datos.

5.1.2.-ADECUACIÓN.

Como podemos ver reflejado en la tabla 5, de los quince pacientes tratados con omalizumab, 10 (66,67%) cumplían todos los criterios de prescripción. Los cinco pacientes restante no se pudieron evaluar por falta de datos. De estos pacientes, tres habían estado previamente con omalizumab y uno empezó el tratamiento en 2010. Por tanto, la adecuación de las prescripciones fue buena.

El criterio “alto grado de cumplimiento en el uso de la medicación (especialmente inhaladora)”, no se pudo valorar, ya que no se indicaba ningún dato al respecto en la historia clínica. Según (Caminati *et al.*, 2016), existe una baja adherencia a los fármacos inhalados y esto afecta negativamente al control del asma.

Tabla 5.- Criterios de adecuación.

Criterios de adecuación	N=15
Asma alérgica grave persistente IgE>75 U/ml, n (%)	11 (73,33)
Función pulmonar reducida FEV<80%, n (%)	10 (66,67)
Múltiples exacerbaciones graves documentadas, n (%)	15 (100)
Corticoides inhalados a dosis alta + agonistas beta 2 de larga duración inhalado, n (%)	14 (93,3)
Antagonista de leucotrieno o teofilina y corticoides orales de mantenimiento, n (%)	15 (100)
Alto grado de cumplimiento en el uso de la medicación (especialmente inhaladores), n (%)	----
Situación inestable en los últimos 12 meses, n (%):	15 (100)
- >2 ingresos hospitalarios	
- >3 visitas no programada a consulta o urgencias	
Adecuación, n (%)	10 (66,67)

5.1.3.-EFECTIVIDAD.

En este estudio se propuso evaluar la efectividad a la primera visita (aproximadamente a los cuatro meses) y al año.

La primera revisión se hace a las 16 semanas. Según la literatura (Bousquet *et al.*, 2011) es el periodo de tiempo que se ha considerado más significativo para predecir si hay respuesta al omalizumab o falta de ella en la mayoría de los pacientes con asma alérgico persistente grave. En el principio del estudio se propuso realizar la revisión a las 16 semanas, pero no había datos en este tiempo por lo que se estableció valorar la primera visita con un rango de entre 1-10 meses.

Una respuesta clínica efectiva se definió como:

- Al menos un 50% menos de exacerbaciones de asma que necesitan corticoides sistémicos.
- Reducción clínicamente significativa en el uso continuado de CSO
- Mejora del control del asma.

Como podemos ver en la tabla 6, tras la primera revisión el 86,67% de los pacientes presentó una respuesta clínica adecuada, solo dos pacientes no la presentaron. En ambos pacientes la revisión se llevó a cabo a los tres meses, en uno de los dos pacientes aumento el número de exacerbaciones y en el otro, aunque se redujeron las exacerbaciones seguía presentando un mal control del asma. Lo adecuado sería ver la evolución a las 16 semanas para valorar si se tratan de respondedores tardíos o no respondedores.

Tras la segunda revisión (tabla 6), el 72,72% de los pacientes presentó una respuesta clínica adecuada. Tres pacientes no la presentaron, ya que aumentaron las exacerbaciones y el uso de corticoides.

Como hemos podido ver en este estudio, el omalizumab reduce de forma significativa el número de exacerbaciones, el uso de corticoides orales y mejora el control del asma y la calidad de vida. Estos datos coinciden con las publicaciones de la literatura.

Tabla 6.- Criterios de efectividad.

Criterios de efectividad	1º Revisión (N=15)	2º Revisión (N=11)
Al menos un 50% de exacerbaciones de asma, n (%)	12 (80)	9 (81,82)
Reducción clínicamente significativa en el uso de corticoides orales, n (%)	6 (75) *	4 (57,14)
Control del asma, n (%)	13 (86, 7)	9 (81,82)
Respuesta clínica adecuada, n (%)	13 (86,67)	8 (72,72)

(*). Datos obtenidos a partir de los pacientes que se tenían datos.

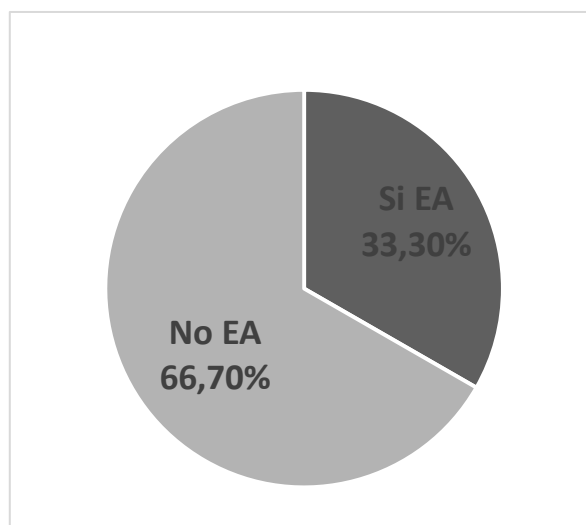
5.1.4-SEGURIDAD.

La seguridad del omalizumab en este estudio fue aceptable. El 33,5% (5) de los pacientes presentó algún evento adverso (EA), siendo la mayoría de ellos coincidentes con los descrito en la ficha técnica del omalizumab (AEMPS, 2009). Ninguno de los pacientes tuvo que abandonar el tratamiento como consecuencia de los EA.

Los EA fueron:

- Somnolencia (1)
- Frecuentes episodios de infección respiratoria (1)
- Broncoespasmos (1)
- Artralgia (1)
- Pirexia (1)

Figura 4.- Eventos adversos.



El estudio (Wu *et al.*, 2015) llevó a cabo una revisión de los datos de seguridad publicados sobre el omalizumab, siendo los EA más comunes: nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, sinusitis, gripe, dolor faríngeo-laríngeo y dolor de espalda.



En estudios previos al estudio EXCEL (Iribarren *et al.*, 2017) no se detectaron reacciones adversas a nivel cardíaco ni cerebrovascular, en cambio en este estudio publicado en 2009 (Iribarren *et al.*, 2017) no excluyen un aumento de arritmias, isquemias, fallo cardíaco, hipertensión, alteraciones cerebrovasculares, embolia y tromboembolismo. En 2011 el programa MHRA de la FDA alertó de un riesgo ligeramente mayor en las reacciones a nivel cardíaco y cerebrovascular.

5.2.-MEPOLIZUMAB.

5.2.1.-DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN.

Variables descriptivas basales.

Como podemos ver reflejado en la tabla 7, el perfil del paciente en tratamiento con mepolizumab es tanto mujer como hombre de mediana edad, no fumador, con una mediana de 14 años desde el diagnóstico y refractaria a alternativas terapéuticas.

El perfil de la población coincide con el de los ensayos pivótales DREAM (Berair and Pavord, 2013), SIRIUS (Bel *et al.*, 2014) y MENSA (Ortega *et al.*, 2014), en los que hay aproximadamente el mismo número de hombres que de mujeres, con una edad media de 50 (12-86), exfumador 27% y una duración del asma de 20 años.

Uno de los pacientes en tratamiento con mepolizumab, estuvo previamente con omalizumab prescrito por el especialista en alergología.

En el estudio con mepolizumab, solo se pudo llevar a cabo la primera revisión (en torno a los cuatro meses), debido a que los pacientes llevaban en tratamiento con mepolizumab una media de 4,5 meses. Uno de los cuatros pacientes solo llevaba tres meses por lo que no había realizado ninguna consulta durante el periodo de tiempo que se llevó a cabo este trabajo.



Características	N=4
Edad, media en años (rango)	48 (42-60)
Sexo	
Mujer, n (%)	2 (50)
Hombre, n (%)	2 (50)
Tabaquismo, n (%)	
No fumadores	3 (75)
Exfumadores	1 (25)
Duración del asma, media en años (rango)	14 (6-22)
Tratamiento basal, n (%)	
GC inhalados	4 (100)
GC orales	4 (100)
LABA	4 (100)
SABA	4 (100)
Antileucotrieno	2 (50)
Teofilina	0 (0)
Omalizumab (previamente)	1 (25)
Duración del tto. con mepolizumab, media en meses (rango)	4,5 (3-6)

Tabla 7.-Características demográficas de la población.

Variables clínicas.

Valores espirométricos.

La capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), de tres de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con mepolizumab era inferior a 80%, lo cual es un indicativo de que la función respiratoria esta disminuida.



Los valores espirométricos antes y después del tratamiento con mepolizumab solo se tenían de dos pacientes. Se comparó la función respiratoria en ambos pacientes (tabla 8) y se vio una mejoría de la función respiratoria.

Tabla 8.- Valores espirométricos.

Variables clínicas	Paciente A		Paciente B	
	Antes de Mepolizumab	Después de Mepolizumab	Antes de Mepolizumab	Después de Mepolizumab
FEV1, valor %	103,4	107,2	40,6	56,5
FEV1/FVC, valor %	74,39	83,69	47,07	50,94

En el caso del mepolizumab ocurre lo mismo que en el omalizumab, en ningún estudio se ha observado mejoría significativa en la función pulmonar a excepción de los estudios MENSA (Bel *et al.*, 2014) y SIRIUS (Bel *et al.*, 2014) en los que se observó una leve mejoría. Por tanto, todavía no hay estudios que respalden que el mepolizumab mejora de forma significativa la función pulmonar.

Recuento de eosinófilos.

En el caso de mepolizumab el recuento de eosinófilo es un biomarcador útil para identificar los pacientes que se pueden beneficiar de este tratamiento. En un análisis (Ortega *et al.*, 2016) más detallado de los estudios DREAM y MENSA, se vio que los pacientes que presentaban un recuento de eosinófilo entre 150-300 células/microlitros reducían las exacerbaciones en un 30% y los pacientes que presentaban un recuento superior a 300 células/microlitros reducían las exacerbaciones en un 50%. Por lo tanto, los pacientes con un recuento de eosinófilos en sangre de más de 150 células/microlitros se benefician del mepolizumab, mientras que los pacientes con un recuento menor de 150 células/microlitros no se benefician de este fármaco.

Los pacientes de este estudio, antes de iniciar el tratamiento con mepolizumab, presentaban una media de 675 células/microlitros dentro de un rango entre 530-750 células/microlitros, por tanto, el mepolizumab estaba indicado para estos pacientes.

No tenemos datos de cómo afectó el mepolizumab al recuento de eosinófilo. Esta medida sería interesante tomarla en próximas revisiones, ya que nos puede servir para saber si el fármaco está siendo eficaz o no. En el estudio SIRIUS (Bel *et al.*, 2014) se observó una reducción del recuento de eosinófilos.

Tasa de exacerbaciones.

Exacerbación se define como empeoramiento del asma que precisaba del uso de corticoides orales o sistémicos durante al menos 3 días y/u hospitalización y/o visitas a urgencias (Pavord *et al.*, 2012; Ortega *et al.*, 2016).

La tasa de exacerbación antes de comenzar el tratamiento con mepolizumab era de 1,5 exacerbaciones anuales dentro de un rango de 0-3. De estas 0,5 (0-2) exacerbaciones requerían ingreso hospitalario y 1,5 (0-3) exacerbaciones necesitaban acudir a urgencias. Tras la administración del mepolizumab la tasa de exacerbación en la primera revisión (aproximadamente a los 4 meses) fue 0, es decir, los pacientes no habían presentado ninguna exacerbación durante este primer periodo.

Esta reducción en la tasa de exacerbación también se ha observado en diferentes estudios. En el estudio DREAM (Berair and Pavord, 2013), se vio que tras 52 semanas de tratamiento la tasa de exacerbación por año fue de 0,93 para mepolizumab y 1,74 para placebo. En el estudio MENSA (Ortega *et al.*, 2014), se detectó una disminución del 40% en la tasa de exacerbación. En el ensayo COSMO (Lugogo *et al.*, 2016), que duró 84 semanas también se observó una reducción de las exacerbaciones. En definitiva, el mepolizumab produce una reducción significativa de las exacerbaciones.

Control del asma.

El control del asma se define como el grado en que las diversas manifestaciones del asma se han reducido o eliminado por el tratamiento (Reddel *et al.*, 2009).

Se observó que los tres pacientes tratados con mepolizumab presentaban un control del asma en la primera revisión. En el estudio MENSA (Ortega *et al.*, 2014) se observó un mejor control del asma y la calidad de vida al igual que en el estudio SIRIUS (Bel *et al.*, 2014).

5.2.2.-ADECUACIÓN.

Como podemos ver reflejado en la tabla 9, los cuatros pacientes tratados con omalizumab cumplían los criterios de prescripción. Por tanto, podemos decir que la adecuación de las prescripciones es buena.

Tabla 9.- Criterios de adecuación.

Criterios de adecuación	N=4
Enfermedad asmática que persiste “mal controlada” a pesar de recibir tto con:	4 (100)
- Corticoides inhalados a dosis elevadas junto con un LABA en el último año, n (%),	
- Corticoides orales durante al menos 6 meses, n (%).	
Se define “mal control” si se objetiva algunas de las siguientes situaciones:	4 (100)
- >2 exacerbaciones graves o haber recibido > 2 ciclos de CSO de >3 días cada uno en el año anterior, n (%)	
- >1 hospitalización por exacerbación grave, ingreso en UCI o ventilación mecánica en el año anterior, n (%)	
- VEF1 <80% tras broncodilatación, n (%)	
Nivel de eosinófilos en sangre >300 células/microlitros, n (%)	4 (100)
Criterios de exclusión:	0 (0)
- Fumadores, n (%).	
- Enfermedad pulmonar clínicamente importante además del asma, n (%).	
- Enfermedades que podrían elevar el recuento de eosinófilos, n (%).	
- Antecedentes de mala adherencia al tratamiento, n (%).	
- Enfermedades concomitantes relevante no controladas, n (%).	
- Embarazo o lactancia, n (%).	
Adecuación, n (%)	15 (100)

Al igual que ocurría con el omalizumab el criterio “antecedentes de mala adherencia al tratamiento”, no se pudo valorar, ya que no se indicaba en la historia clínica. Según la literatura científica (Caminati *et al.*, 2016) la adherencia a los fármacos inhalados es baja y esto afecta negativamente al control del asma.

5.2.3.-EFECTIVIDAD.

Como dijimos anteriormente, en el mepolizumab solo se evaluó la efectividad en la primera visita (aproximadamente a los cuatro meses). No se pudo evaluar al año porque no había datos al respecto.

Una respuesta clínica efectiva se definió como:

- Al menos un 50% menos de exacerbaciones de asma que necesitan corticoides sistémicos.
- Reducción clínicamente significativa en el uso continuado de CSO.
- Mejora del control del asma.

Como podemos ver en la tabla 10, tras la primera visita los tres pacientes presentaron una respuesta clínica adecuada. En uno de los pacientes no hubo una disminución significativa en el uso de corticoides. En este paciente la revisión se llevó a cabo a los dos meses por lo que a lo mejor habrá que esperar un poco más de tiempo.

Tabla 10.- Criterios de efectividad.

Criterios de efectividad	1º Revisión (N=4)
Al menos un 50% de exacerbaciones de asma, n (%)	3 (100)
Reducción clínicamente significativa en el uso de corticoides orales, n (%)	2 (66,7)
Control del asma, n (%)	3 (100)
Respuesta clínica adecuada, n (%)	3 (100)



Como hemos podido comprobar en este estudio el mepolizumab reduce las exacerbaciones al menos en un 50%, el uso de corticoides y mejora el control del asma. Esto se ha demostrado en varios artículos en el estudio DREAM (Berair and Pavord, 2013) se vio una reducción de las exacerbaciones en un 39-52%, en el estudio MENSA (Ortega *et al.*, 2014) una reducción de la tasa de exacerbación del 53% en el grupo SC y una mejora del control del asma y calidad de vida y en el estudio SIRIUS (Bel *et al.*, 2014) una reducción de los corticoides orales de un 50%, una reducción de las exacerbaciones y una mejora del control del asma.

5.2.4.-SEGURIDAD.

De los tres pacientes tratados con mepolizumab dos presentaron un evento adverso (EA), coincidentes con los descritos en la ficha técnica de mepolizumab (AEMPS, 2015). Ninguno de los pacientes tuvo que abandonar el tratamiento por los EA

Los EA fueron:

- Sudoración profusa (1)
- Dolor de espalda (1)

En el estudio COSMO (Lugogo *et al.*, 2016), donde se evaluó la eficacia y seguridad a largo plazo, se observó que el 86% de los pacientes presentaban un EA y el 14% fue clasificado con evento adverso grave. Los EA más comunes fueron: nasofaringitis (30%), infección del tracto respiratorio superior (16%) y empeoramiento o exacerbación del asma (14%).



6.-CONCLUSIONES.

- Tanto omalizumab como mepolizumab tiene una efectividad aceptable, ya que en ambos casos redujeron de forma significativa las exacerbaciones. No obstante, sería necesario revisar a los pacientes que no cumplen alguno de los criterios de respuesta clínica para valorar su suspensión.
- El perfil del paciente en tratamiento omalizumab es mujer de edad media, no fumadora, con una mediana de 18 años desde el diagnóstico y en tratamiento con mepolizumab es mujer o hombre de mediana edad, no fumador, con una media de 14 años desde el diagnóstico.
- La adecuación a la prescripción es buena, así como el porcentaje de adecuación a cada uno de los criterios.
- La seguridad de ambos fármacos es aceptable, siendo la mayoría de los eventos adversos coincidentes con los de la ficha técnica y ninguno de ellos implicó el abandono del tratamiento.
- Este trabajo constituye el punto de partida para la evaluación de resultados en salud de ambos fármacos.



7.-BIBLIOGRAFÍA.

Abonia JP, Putnam PE. Mepolizumab in eosinophilic disorders. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;7(4):411–7.

Abraham I, Alhossan A, Lee CS, Kutbi H, MacDonald K. ‘Real-life’ effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. *Allergy.* 2016; 71(5):593–610.

Barcala JG, Portal JAR, Carmona MJC, González CM. Exposición a contaminantes ambientales y enfermedad respiratoria. Un foco de atención en el año 2009. *Arch Bronconeumol.* 2010; 46 (Supl 1):17–20.

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):1189–97.

Berair R, Pavord ID. Rationale and clinical results of inhibiting interleukin-5 for the treatment of severe asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(5):469–76.

Blümchen K, Kallinich T, Hamelmann E. *Exp.Opin.Biol.Ther.*2001, Hamelmann, IL-5 for asthma.pdf. 2001;433–53.

Bousquet J, Siergiejko Z, Świebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2011;66(5):671–8.

Bousquet J, Chané P, Lacoste JY, Barnéon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med.* 1990 Oct 11;323(15):1033–9.

Caminati M, Senna G, Stefanizzi G, Bellamoli R, Longhi S, Chieco-Bianchi F, et al. Drop-out rate among patients treated with omalizumab for severe asthma: Literature review and real-life experience. *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):1–9.

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 Feb 1;43(2):343–73.

Ficha técnica de Nucala[®]. AEMPS. 2015.[en línea].[Consultado en Junio 2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/1151043001/FT_1151043001.pdf



Ficha técnica de Xolair[®]. AEMPS. 2009. [en línea]. [Consultado en Junio 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/05319008/FT_05319008.html.pdf

Domingo C. Omalizumab e historia natural del asma alérgica . Perspectivas de futuro. 2015;2(4):125–37.

García G, Taillé C, Laveneziana P, Bourdin A, Chanez P, Humbert M. Anti-interleukin-5 therapy in severe asthma. *Eur Respir Rev.* 2013;22(129):251–7.

GEMA 4.2. Guía española para el manejo del asma. 2017. [en línea]. [Consultado en Junio 2018]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/gema42/GEMA_4.2.pdf.

Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). 2018. [en línea]. [Consultado en Junio 2018]. Disponible en: <http://ginasthma.org/> .

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):71–9.

Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, 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 Eur J Allergy Clin Immunol.* 2005;60(3):309–16.

Iribarren C, Rahmaoui A, Long AA, Szeffler SJ, Bradley MS, Carrigan G, et al. Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: Results from EXCELS, a prospective cohort study in moderate to severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(5):1489–1495.

Lai T, Wang S, Xu Z, Zhang C, Zhao Y, Hu Y, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5.

Lin TY, Poon AH, Hamid Q. Asthma phenotypes and endotypes. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(1):18–23.

Low K, Bardin PG. Targeted Therapy for Severe Asthma: Identifying the Right Patients. *Mol Diagnosis Ther.* 2017;21(3):235–47.



Lowe PJ, Renard D. Omalizumab decreases IgE production in patients with allergic (IgE-mediated) asthma; PKPD analysis of a biomarker, total IgE. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72(2):306–20.

Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, 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.

Martin JG, Panariti A. Asthma Phenotypes; Do They Matter? *Arch Bronconeumol.* 2017;53(4):177–9.

Molimard M, Mala L, Bourdeix I, Le Gros V. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respir Med.* 2014;108(4):571–6.

Navinés-Ferrer A, Serrano-Candelas E, Molina-Molina GJ, Martín M. IgE-Related Chronic Diseases and Anti-IgE-Based Treatments. *J Immunol Res.* 2016;2016.

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):549–56.

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):1198–207.

Palomares Ó, Sánchez-Ramón S, Dávila I, Prieto L, de Llano LP, Lleonart M, et al. dlvergEnt: How IgE axis contributes to the continuum of allergic asthma and anti-IgE therapies. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6):1–14.

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):651–9.

Pelaia C, Vatrella A, Busceti MT, Gallelli L, Terracciano R, Savino R, et al. Severe eosinophilic asthma: from the pathogenic role of interleukin-5 to the therapeutic action of mepolizumab. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:3137–44.

Pradère P, Garcia G, Humbert M, Aubier M, Taillé C. Omalizumab: qu'avons-nous appris après 10 ans d'utilisation ? *Rev Mal Respir.* 2016;33(2):117–27.



Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011.;21(6):466–71.

Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, 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.

Shrimanker R, Pavord ID. Interleukin-5 Inhibitors for Severe Asthma: Rationale and Future Outlook. *BioDrugs*. 2017;31(2):93–103.

Sumino K, Cabana MD, Wu AC, Butler MG, Li L, Fung V, et al. HHS Public Access. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2017;10(1):117–27.

Urrutia I, Aguirre U, Sunyer J, Plana E, Muniozguren N, Martínez-Moratalla J, et al. Cambios en la prevalencia de asma en la población española del Estudio de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS-II). *Arch Bronconeumol*. 2007;43(8):425–30.

Wahn U, Martin C, Freeman P, Blogg M, Jimenez P. Relationship between pretreatment specific IgE and the response to omalizumab therapy. *Allergy*. 2009; 64(12):1780–7.

Wu AC, Butler MG, Li L, Fung V, Kharbanda EO, Larkin EK, et al. Primary adherence to controller medications for asthma is poor. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(2):161–6.