

UNIVERSIDADE DA CORUÑA

FACULTADE DE CIENCIAS DA SAÚDE

**MESTRADO EN ASISTENCIA E INVESTIGACIÓN SANITARIA
ESPECIALIDADE: INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

CURSO ACADÉMICO 2022 – 2023

TRABALLO DE FIN DE MESTRADO

**Efectividad de Mepolizumab y Omalizumab en una
cohorte de pacientes con asma grave en vida real**

**Autora: Belén Muñoz Sánchez
Tutora: María Teresa Seoane**

Data de presentación: 21/07/23

Índice

RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
RESUMO.....	6
1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	7
2. BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE.....	11
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVO DEL ESTUDIO.....	14
3.1. OBJETIVOS.....	14
3.2. HIPÓTESIS.....	14
4. METODOLOGÍA.....	14
4.1. ÁMBITO Y PERIODO DEL ESTUDIO.....	14
4.2. TIPO DE ESTUDIO.....	15
4.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	15
4.3.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	15
4.3.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	15
4.3.3. ELIMINACIÓN DE DUPLICADOS Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS.....	16
4.4. DEFINICIÓN DE LOS SUJETOS A ESTUDIO Y PERIODO.....	18
4.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	18
4.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	18
4.4.3. RECLUTAMIENTO DE PACIENTES.....	18
4.4.4. JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	19
4.5. MEDICIONES E INTERVENCIONES.....	19
4.5.1. VARIABLE PRINCIPAL Y SECUNDARIAS.....	19
4.5.2. DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN.....	20
4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	21
4.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	22
5. ASPECTOS ÉTICOS.....	23
6. PLAN DE TRABAJO.....	23

7. APLICABILIDAD.....	25
8. PLAN DE DIFUSIÓN	25
9. FINANCIACIÓN.....	25
10. BIBLIOGRAFÍA.....	26
11. TABLAS	28
TABLA I. TABLA DE RESULTADOS.....	28
TABLA II. VARIABLES A MEDIR.....	32
12. ANEXOS.....	34
AGRADECIMIENTOS.....	49

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los medicamentos monoclonales para el tratamiento del asma ha transformado completamente el arsenal terapéutico disponible en el asma grave, principalmente en el fenotipo Th2 alto, con una mejoría plausible en la calidad de vida de estos pacientes y en la sintomatología asociada a la enfermedad. Dentro de estas nuevas terapias, Mepolizumab y Omalizumab fueron los primeros en comercializarse y aprobarse para asma grave, y han demostrado su eficacia en ensayos clínicos y estudios en vida real. Sin embargo, son pocos los estudios que evalúan su efectividad a largo plazo y que comparen los resultados entre ambos. En el *Consenso de Asma Grave en adultos* de 2022, se recogen una escala multidimensional resumida en el acrónimo **EXACTO**, que mide **ex**acerbaciones, control del asma mediante el test **ACT** (Asthma Control Test), **c**orticoterapia sistémica continuos y nivel de **o**bstrucción al flujo aéreo; que divide a los pacientes en superrespondedores, respuesta buena, respuesta parcial y no respuesta.

OBJETIVOS: El objetivo de nuestro estudio será evaluar y comparar la efectividad de Mepolizumab y Omalizumab en el control de sintomatología, uso de glucocorticoides sistémicos, exacerbaciones y función pulmonar, medido según el índice EXACTO.

METODOLOGÍA: Planteamos un estudio de cohortes prospectivo multicéntrico, en el que participarán 4 hospitales del Servicio Andaluz de Salud (Unidades de asma). Se incluirán pacientes mayores de edad con diagnóstico de asma grave fenotipo Th2, que cumplan criterios para inicio de tratamiento con Mepolizumab u Omalizumab y que autoricen participar. Se utilizará un muestreo consecutivo hasta alcanzar un tamaño muestral de 95 pacientes en cada grupo de tratamiento que permitirá detectar diferencias en el porcentaje de pacientes con respuesta buena o completa de magnitud igual al 20% (seguridad=95%, potencia estadística=80%). Se realizará un seguimiento de los pacientes a los 4 meses, 12 meses y 24 meses, se registrará el Índice Exacto para la evaluación del estado de la enfermedad así como el perfil demográfico y clínico. Se realizará un análisis descriptivo e inferencial. El estudio se llevará a cabo con la autorización del Comité de Ética de los hospitales participantes así como con el consentimiento informado de los pacientes.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The advent of monoclonals for the treatment of asthma has completely transformed the therapeutic arsenal available in severe asthma, mainly in the high Th2 phenotype, with a plausible improvement in the quality of life of these patients and in the symptomatology associated with the disease. Among these new therapies, Mepolizumab and Omalizumab, were the first to be marketed and approved for severe asthma, and have demonstrated effectiveness in clinical trials and real-life studies. However, there are few studies evaluating their long-term effectiveness and comparing outcomes between these two therapies. In the 2022 Consensus on Severe Asthma in Adults, a multidimensional scale summarised in the acronym EXACTO is included, which measures exacerbations, asthma control using the ACT (Asthma Control Test), continuous systemic corticosteroids and level of airflow obstruction; and divides patients into super-responders, good responders, partial responders and non-responders.

OBJECTIVES: The aim of our study will be to evaluate and compare the effectiveness of Mepolizumab and Omalizumab in symptomatology control, systemic glucocorticoid use, exacerbations and lung function, measured by the EXACT index.

METHODS: We will carry out a multicentre prospective cohort study, in which 4 hospitals of the Andalusian Health Service (Asthma Units) will participate. The study will include patients of legal age with a diagnosis of severe Th2 phenotype asthma, who meet the criteria for initiation of treatment with Mepolizumab or Omalizumab and who authorise participation. Consecutive sampling will be used to reach a sample size of 95 patients in each treatment group to detect differences in the percentage of patients with good or complete response of magnitude equal to 20% (safety=95%, statistical power=80%). Patients will be followed up at 4 months, 12 months and 24 months, the Exact Index will be recorded for the assessment of disease status as well as the demographic and clinical profile. Descriptive and inferential analysis will be performed. The study will be conducted with the authorisation of the Ethics Committee of the participating hospitals as well as with the informed consent of the patients.

RESUMO

INTRODUCCIÓN: A chegada dos monoclonales para o tratamento da asma transformou completamente o arsenal terapéutico dispoñible na asma grave, principalmente no fenotipo Th2 alto, cunha melloría plausible na calidade de vida destes pacientes e na sintomatoloxía asociada á enfermidade. Dentro destas novas terapias, temos Mepolizumab e Omalizumab foron os primeiros en comercializarse e aprobarse para asma grave, e qhan demostrado efectividade en ensaios clínicos e estudos en vida real. Con todo, son poucos os estudos que avalían a súa efectividade a longo prazo e que comparen os resultados entre ambos.

No *Consenso de Asma Grave en adultos* de 2022, recóllese unha escala multidimensional resumida no acrónimo **EXACTO**, que mide **ex**acerbaciones, control da asma mediante o test **ACT** (Asthma Control Test), **c**orticoterapia sistémica continuos e nivel de **o**bstrución ao fluxo aéreo; que divide aos pacientes en superrespondedores, resposta boa, resposta parcial e non resposta.

OBXECTIVOS: O obxectivo do noso estudo será avaliar e comparar a efectividade de Mepolizumab e Omalizumab no control de síntomas , uso de glucocorticoides sistémicos, exacerbacións e función pulmonar, medida segundo o índice EXACTO.

METODOLOXÍA: estudo de cohortes prospectivo multicéntrico , no que participarán 4 hospitais do Servizo Andaluz de Saúde (Unidades de Asma). Inclúiranse pacientes maiores con diagnóstico de asma grave de fenotipo Th2, que cumpran os criterios para iniciar tratamento con Mepolizumab ou Omalizumab e que autoricen a súa participación. Utilizarase unha mostra consecutiva ata acadar un tamaño mostral de 95 pacientes en cada grupo de tratamento que permita detectar diferenzas na porcentaxe de pacientes con resposta boa ou completa de magnitude igual ao 20% (seguridade=95%, potencia estatística=80). %). Realizarase un seguimento dos pacientes aos 4 meses, 12 meses e 24 meses, rexistrarse o Índice Exacto para a avaliación do estado da enfermidade así como do perfil demográfico e clínico. Realizarase unha análise descritiva e inferencial. O estudo realizarase coa autorización do Comité de Ética dos hospitais participantes e co consentimento informado dos pacientes.

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El asma grave es un fenotipo del asma que incluye a un grupo muy heterogéneo de pacientes, y corresponde a un 7.7% del total de los pacientes asmáticos. El asma grave supone un importante gasto de recursos sanitarios en nuestro país. La prevalencia del asma grave entre los pacientes asmáticos es diferente según los países, y se estima que el 50% de estos pacientes graves están mal controlados¹.

La alta prevalencia del asma, el deterioro de la calidad de vida, el ausentismo y los grandes recursos sanitarios necesarios para controlar esta enfermedad hacen que la carga económica del asma sea una de las más altas entre todas las enfermedades crónicas.²

El asma grave se define en el documento de Consenso de Asma Grave en adultos de 2022 como aquella que requiere de múltiples fármacos para en altas dosis para mantener el control (escalones 5 y 6 de la Guía Española para el Manejo del Asma [GEMA]³ y 5 de la Global Initiative for Asthma [GINA]), o aquella que permanece mal controlada a pesar de estos escalones de tratamiento¹.

Según la European Respiratory Society/American Thoracic Society Task Force on Severe Asthma, el asma grave (AG) es, una vez confirmado el diagnóstico y abordadas las comorbilidades, aquella que necesita altas dosis de glucocorticoides inhalados (GCI) y un segundo tratamiento controlador o glucocorticoides sistémicos para el control o que no es controlada a pesar de esto; por lo tanto, el asma grave incluye tanto a pacientes controlados como a no controlados.¹

La gravedad del asma se evalúa de forma retrospectiva según los síntomas y el tratamiento necesario para controlarlos, así como de las exacerbaciones, siendo esta una característica dinámica que hay que evaluar de forma reiterada porque es cambiante a lo largo del tiempo.

El tratamiento en asma está dirigido principalmente a prevención de las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo, así como de alcanzar un control de la enfermedad y de la mortalidad de la misma, con los menores efectos secundarios posibles³.

El asma grave generalmente se caracteriza por una enfermedad tipo 2, asociada con atopia y / o inflamación eosinofílica de las vías respiratorias. Sin embargo, la inflamación en el asma grave no siempre se caracteriza por la presencia de eosinófilos y citoquinas del endotipo Th2 alto; en muchos casos, puede ser neutrofílico de bajo Th2 o paucigranulocítico de bajo Th2 (enfermedad tipo 1).²

En las últimas décadas, se han realizado muchos avances en el conocimiento de la fisiopatología del asma y esto ha ayudado al desarrollo de nuevas dianas terapéuticas y tratamientos médicos. Hoy en día, los pacientes con asma grave (predominantemente para los pacientes con un fenotipo de inflamación T2), son subsidiarios de inicio de tratamiento con terapia biológica, que tienen como diana moduladores inflamatorios que se han reconocido como básicos en el desarrollo del asma³. Actualmente están comercializados 5 monoclonales para el tratamiento del asma, que han demostrado eficacia y seguridad en diferentes ensayos clínicos y son: Benralizumab, Dupilumab, Mepolizumab, Omalizumab y reslizumab, en comparación con la terapia estándar en pacientes con enfermedad asmática eosinofílica.¹

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa inactivando la IgE y fue aprobado por la EMA en 2009. Omalizumab está indicado según el *Consenso de Asma Grave en adultos* de 2020 para pacientes 6 o más años de edad, con asma persistente de moderada a grave, siendo el paciente alérgico a un alérgeno perenne, con valores de IgE en sangre comprendidos entre 30 y 1500 UI/ml, no controlado con glucocorticoides inhalados a dosis altas y broncodilatadores de larga duración.^{1,2}

Omalizumab bloquea la IgE sérica libre y limita su unión a su receptor en la superficie de los mastocitos y basófilos, de esta forma, se reduce la respuesta inflamatoria específica inducida por la activación de las células efectoras durante el encuentro con el alérgeno. Además también aumenta su efectividad reduciendo la expresión del receptor en la superficie celular del mastocito y basófilo, lo que resulta en una disminución de la liberación de mediadores inducidos por alérgenos in vitro e in vivo.²

Tanto la evidencia clínica como los estudios en vida real demuestran la efectividad. Mejora las exacerbaciones, la calidad de vida, el uso de glucocorticoides sistémicos y discretamente los valores de función pulmonar como la fracción de volumen exhalada en el primer segundo (FEV1).

Se administra por vía subcutánea y la dosis se ajusta por peso y niveles de IgE en sangre periférica, siendo la dosis máxima de 1200 mg al mes.

Además también algunos estudios más recientes, avalan su uso y eficacia en paciente con niveles altos de eosinofilia en sangre.²

Mepolizumab fue uno de los primeros biológicos en comercializarse. Se trata de un anticuerpo monoclonal que bloquea a la IL-5 circulante. Está aprobado en asmáticos de 6 o más años con asma eosinofílica (definida como aquella con eosinófilos en sangre de > 500 o < 500 con 2 exacerbaciones graves o una hospitalización en el año previo). Este ha demostrado en diferentes estudios provocar una disminución del número de

exacerbaciones, especialmente en pacientes con más de 300 eosinófilos en sangre en el último año o más de 150 en el momento del tratamiento y eosinofilia a lo largo de su historia clínica.¹

Posteriormente otros estudios en fase clínica como el estudio DREAM⁴, SIRIUS⁵ o MENSA⁶, también confirmaron estos resultados, y además verificó un descenso en los pacientes tratados del consumo de glucocorticoterapia sistémica y la disminución de las exacerbaciones y mejoría de la calidad de vida.

Más adelante se llevó a cabo un estudio denominado REDES⁷, un estudio en condiciones de vida real que evaluaba la eficacia del tratamiento en pacientes con asma eosinofílica grave en una cohorte española, en el que se objetivó una reducción del 77,5% de las exacerbaciones clínicamente relevantes tras 12 meses con Mepolizumab con $p < 0,001$, con independencia del recuento basal de eosinófilos. Asimismo se demostró una reducción de la dosis media diaria de corticoides orales en un 59,9% a los doce meses, y un 47,8% de los pacientes en tratamiento de mantenimiento con corticoides orales al inicio del estudio lo habían suspendido a los 12 meses de tratamiento.

En todo paciente con asma grave, el seguimiento de la evolución y de la respuesta terapéutica constituye una parte muy importante en el manejo. En general, para seguimiento se recomienda evaluar el Test de control de Asma (ACT), el número de exacerbaciones, la espirometría con el FEV1, el cumplimiento y adherencia terapéutica, la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), eosinofilia en sangre o esputo e IgE.

Para la evaluación de la respuesta terapéutica a los tratamientos monoclonales, aunque no hay ninguna herramienta científicamente demostrada para realizar el seguimiento de la respuesta terapéutica, en el Consenso de Asma Grave de la SEPAR de 2020, se ha propuesto una escala multidimensional descrita con las siglas EXACTO (**Ex**acerbaciones, **ACT**, **C**orticoesteroides sistémicos, **O**bstrucción- FEV1) como podemos observar en la tabla, que evalúa de forma sencilla la respuesta del paciente con asma grave al tratamiento con monoclonal.¹

Tabla 1. Escala multidimensional EXACTO.

Herramienta e instrumentos de medición con las puntuaciones de cada variable y los rangos establecidos para valorar la respuesta al tratamiento con mAbs en la escala multidimensional EXACTO^a

	Exacerbaciones ^b		ACT		Corticoides sistémicos ^b		FEV ₁	
No respuesta	Igual o mayor	0	Igual o menor que el de inicio	0	Dosis igual o mayor	0	Igual o menor que el de inicio	0
Respuesta parcial	≥ 2 exacerbaciones	1	<20 y mejora <3 puntos	0	Disminución de dosis <50% sin retirada de GCO	1	Aumento <10% y 100 ml y FEV ₁ <80% predicho o <80% del mejor histórico	0
Respuesta buena	≤ 1 exacerbación	2	<20 y mejora ≥ 3 puntos	1	Disminución de dosis ≥ 50% sin retirada de GCO	2	Aumento ≥ 10% y 100 ml y FEV ₁ <80% predicho o <100% mejor histórico	1
Respuesta completa/ superrespondedor	Sin exacerbaciones	3	≥ 20	2	Retirada de GCO o dosis ≤ 5 mg/día si insuficiencia adrenal	3	Aumento ≥ 10% y 100 ml y FEV ₁ ≥ 80% predicho o ≥ 100% mejor histórico	2
Respuesta mAbs			Puntuación sin GCO				Puntuación con GCO (corticoides continuos)	
No			0-1				0-2	
Parcial			2-4				3-6	
Buena			5-6				7-9	
Completa/superrespondedor			7				10	

EXACTO: EXacerbaciones, ACT, Corticosteroides sistémicos y Obstrucción – FEV₁%; ACT: *Asthma Control Test*; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; GCO: glucocorticoides sistémicos; mAbs: anticuerpos monoclonales (*monoclonal antibodies*).

^a Se hará una valoración de la respuesta al tratamiento con mAbs a las 16 semanas y a los 12 meses. Para el seguimiento del paciente, se recomienda aplicar la herramienta cada 6 meses a partir del primer año de tratamiento.

^b El número de exacerbaciones y la dosis de GCO se ajustará para el periodo evaluado, 16 semanas o 12 meses, comparándose con valores previos de dichas variables para un periodo previo de igual duración.

Fuente: Casas-Maldonado et al.⁴⁷.

Según la puntuación obtenida en el mismo, se clasifican a los pacientes en superrespondedores o respuesta completa, respuesta buena, parcial o no respuesta. De esta forma, nos ayuda en la toma de decisiones terapéuticas; en el caso de los pacientes con respuesta buena o completa mantenemos tratamiento, cuando existe no respuesta se decide normalmente retirar el tratamiento y con los respondedores parciales cabe la duda de mantener o retirar según la situación individualizada de cada paciente.

En la literatura, existen pocos estudios que realicen una comparación entre los diferentes monoclonales a largo plazo.

En un estudio retrospectivo de una cohorte de 120 pacientes en tratamiento con mepolizumab y omalizumab se objetivó que ambos tratamientos fueron efectivos para mejorar el FEV₁, las exacerbaciones del asma, el ACT y el uso de corticoides orales después de 52 semanas (todas las variables incluidas en el índice EXACTO planteado para la valoración de la respuesta). Además se demostró que mepolizumab mejoraba significativamente el conteo de eosinófilos en sangre y el uso de corticoides sistémicos en comparación con omalizumab⁸.

Asímismo, en otro estudio de cohortes retrospectivo que analizaba la efectividad de los anti-IL5/IL5R en el que se incluye mepolizumab, y los anti-IgE donde estaría el omalizumab; se compararon el número de exacerbaciones, la sintomatología y el uso de corticosteroides y antimicrobianos de forma oral por síntomas de asma antes y durante la terapia con monoclonal. Este estudio demostró que los anti-IL5 reducía significativamente la dosis diaria media de corticosteroides por vía oral. El número de ciclos anuales de corticoides por

vía oral se redujo tanto en un grupo como en el otro, y el número de exacerbaciones y ciclos de antibioterapia, se redujo en el grupo de anti-IL5.⁹

Otros estudios no hacen una comparación directa de ambos monoclonales, pero sí entre ellos con otros monoclonales más recientemente comercializados como Dupilumab, viendo una menor diferencia en la disminución en el número de exacerbaciones versus Mepolizumab que versus Omalizumab¹⁰.

En otro estudio retrospectivo se compararon las características basales de una cohorte de pacientes con Mepolizumab y Omalizumab, demostrándose que los pacientes con Mepolizumab incluidos eran pacientes mayores y más graves, sin comparar posteriormente de manera concreta la respuesta según terapia, pero haciendo hincapié en la importancia de comparar las características basales de las poblaciones de pacientes para comparar la efectividad de los tratamientos.¹¹

El incremento del uso de Mepolizumab y Omalizumab en la práctica clínica habitual que fueron además los primeros en comercializarse y, por tanto, con los que tenemos más experiencia clínica y mayor tiempo de evolución de los pacientes y la ausencia de suficientes estudios que comparen ambos tratamientos en pacientes en vida real, refuerza nuestro objetivo en este estudio de comparar la efectividad en vida real en pacientes tratados durante 2 años con alguno de los dos monoclonales, en función de diferentes variables objetivo.

2. BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE

Dentro de la bibliografía en la que nos hemos basado para realizar este trabajo, hay una serie de artículos que merecen la pena destacar.

En el estudio en vida real de Bleecker, E. et al¹⁰ se comparó la eficacia de dupilumab respecto a mepolizumab y omalizumab con respecto a la disminución de corticoides sistémicos y exacerbaciones. Se llevó a cabo en pacientes que iniciaron tratamiento con estos monoclonales entre Noviembre de 2018 y Septiembre de 2020, con un seguimiento pre y post-tratamiento de 12 meses. Dupilumab, benralizumab, mepolizumab y benralizumab. Se compararon en pacientes con ≥ 2 exacerbaciones previas.

Las exacerbaciones de asma posteriores al inicio del tratamiento y las prescripciones de corticoides sistémicos se analizaron mediante modelos de regresión binomial negativa. Se realizaron comparaciones por pares entre dupilumab y omalizumab, benralizumab o

mepolizumab. Se incluyeron en el estudio, 2138 pacientes de dupilumab, 1313 de omalizumab, 918 de benralizumab y 992 de mepolizumab cumplieron con los criterios de inclusión. De ellos, 825 pacientes con dupilumab, 461 con benralizumab y 451 con mepolizumab tuvieron ≥ 2 exacerbaciones durante el pre-tratamiento. Se objetivó que Dupilumab redujo significativamente ($p < 0,0001$) las exacerbaciones en un 44 % frente a omalizumab, un 24 % frente a benralizumab y un 28 % frente a mepolizumab, como podemos ver las diferencias son menores con respecto a mepolizumab que frente a omalizumab en este punto.

Asimismo, el tratamiento con dupilumab redujo significativamente ($p < 0,05$) las prescripciones de SCS en un 28 % frente a omalizumab, un 16 % frente a benralizumab y un 25 % frente a mepolizumab en el periodo estudiado, nuevamente beneficiándose la comparación con mepolizumab frente a omalizumab.

Otro trabajo también a destacar es el Frix, A. et al¹¹, que se trata de otro estudio de cohortes retrospectivo en condiciones de vida real que comparó las características demográficas, funcionales e inflamatorias iniciales de los pacientes que se beneficiaron de omalizumab o mepolizumab entre 2007 y 2017.

Asimismo, también recogía variables de respuesta como función pulmonar, la calidad de vida y el control del asma en las dos cohortes. En total, se incluyeron en el estudio 147 pacientes asmáticos graves no controlados que iniciaron omalizumab y 81 que iniciaron mepolizumab (que se comercializó posteriormente de ahí la diferencia de población).

En cuanto a las características clínicas analizadas, los que recibieron mepolizumab eran mayores (55 frente a 48 años) y requerían mayores dosis de corticoesteroides orales de forma crónica (24%) frente a un 12% en los que recibieron omalizumab.

El valor inicial de FEV1, ACQ y AQLQ fue similar entre las dos cohortes. Los pacientes con mepolizumab tenían mayor eosinofilia en sangre, pero sin embargo una IgE menor.

A los 16/18 meses, hubo una mejora significativa en FEV1 (fracción de aire exhalado en el primer segundo, expresado en porcentaje), ACQ y AQLQ en cada grupo.

Con este estudio se concluye que los pacientes elegidos para inicio de Mepolizumab eran ligeramente mayores y eran más graves que los que recibieron el anti-IgE. Ambas terapias suponían una mejora significativa en calidad de vida y clínica, y es necesario hacer una comparación de las características basales de los pacientes tratados para hacer una comparación cautelosa del tamaño del efecto entre los grupos de tratamiento.

También en el estudio de Kotisalmi, E. et al⁹ se compara en dos cohortes de forma retrospectiva diferentes terapias monoclonales clasificándolos en dos grupos: los

monoclonales anti-IL5/IL5R en el que se incluye mepolizumab, y los anti-IgE donde estaría el omalizumab.

Se compararon el número de exacerbaciones, la sintomatología y el uso de corticosteroides y antimicrobianos de forma oral por síntomas de asma antes y durante la terapia con monoclonal, y de forma separada también la necesidad de corticosteroides orales, antimicrobianos o cirugía debido a enfermedades de las vías respiratorias superiores en pacientes asmáticos que recibieron estos monoclonales.

De 64 pacientes, 40 usaban terapia continua con corticosteroides orales antes de la terapia biológica. La dosis diaria media de corticosteroides por vía oral se redujo en aquellos con terapia anti-IL5/IL5R (-3,0 mg, $p = 0,02$). El número de ciclos anuales de corticosteroides por vía oral se redujo tanto en el grupo anti-IL5/IL5R (-2,8 ciclos, $p < 0,05$) como en el grupo anti-IgE (-1,3 ciclos, $p < 0,05$).

Los ciclos anuales de antibioterapia (-0,7 ciclos, $p = 0,04$) y la cifra total de exacerbaciones (-4,4 episodios/año, $p < 0,05$) se redujeron en el grupo anti-IL5/IL5R.

En los 55 pacientes con asma analizados por hallazgos en las vías respiratorias superiores, los resultados sugirieron una disminución en los requerimientos de cirugía para la rinosinusitis crónica durante el uso de monoclonales.

Finalmente como estudio que más casa y se ajusta con nuestros objetivos es necesario destacar el estudio retrospectivo de cohortes realizado por Claudia, C. et al⁸.

En este estudio se pretendía comparar la efectividad de mepolizumab y omalizumab en pacientes con asma grave con patrones de alergia e hipereosinofilia. Se reclutaron pacientes en tratamiento con omalizumab ($n=57$) o mepolizumab ($n=63$) entre 2008 y 2018. Para el análisis estadístico se realizó emparejamiento y un modelo de regresión logística multivariable con: edad, sexo, IMC, duración de la enfermedad, ACT (test de control de Asma), eosinofilia en sangre, uso de esteroides orales. Se incluyeron 90 pares emparejados de pacientes tratados con omalizumab o mepolizumab. El número de exacerbaciones, el test de control del asma (ACT), el conteo de eosinófilos en sangre, el FEV1 y el uso de corticosteroides se registraron al inicio y tras 52 semanas

Se pudo objetivar que los dos tratamientos fueron efectivos para mejorar el FEV1, las exacerbaciones del asma, el ACT y el uso de corticoides orales después de 52 semanas. Además se demostró que mepolizumab mejoraba significativamente el conteo de eosinófilos en sangre y el uso de corticoides sistémicos en comparación con omalizumab.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

3.1. OBJETIVOS

El objetivo de este estudio es evaluar y comparar la efectividad de Mepolizumab y Omalizumab en el control de sintomatología, uso de glucocorticoides sistémicos, exacerbaciones y función pulmonar, medido según el índice EXACTO, en una cohorte prospectiva de pacientes con asma grave en tratamiento con estos dos fármacos en seguimiento durante 2 años en consultas de una Unidad de Asma de los Hospitales Virgen del Rocío, Virgen Macarena y Virgen de Valme de Sevilla y Hospital Universitario de Jerez de la Frontera.

3.2. HIPÓTESIS

Hipótesis nula: No hay diferencias significativas en la respuesta al tratamiento medido por Índice Exacto entre los pacientes con asma grave tratados con Mepolizumab y los pacientes tratados con Omalizumab a los 2 años de seguimiento.

Hipótesis alternativa: La respuesta al tratamiento medido por Índice EXACTO es diferente en los pacientes con asma grave tratados con Mepolizumab y los tratados con Omalizumab en seguimiento durante 2 años.

4. METODOLOGÍA

4.1. ÁMBITO Y PERIODO DEL ESTUDIO

Ámbito hospitalario del área del Hospital Virgen del Rocío (HUVR), Virgen Macarena (HUVM), Hospital Virgen de Valme (HUVV) y Hospital Universitario de Jerez de la Frontera y otras áreas ajenas a estas pero con derivación a las consultas de la Unidad de Asma del mismo. Se incluirán pacientes que iniciaron tratamiento con los fármacos propuestos desde el momento en el que se obtenga la autorización del Comité de Ética correspondiente y con un seguimiento de 2 años.

La investigación propuesta tendrá por tanto una duración de 4 años tras la aprobación del Comité de Ética (2 años de reclutamiento y 2 años de seguimiento de los pacientes incluidos). La duración obedece a los objetivos del estudio, al volumen de pacientes con asma grave que consultan en cada unidad al año con inicio de los tratamientos (30 pacientes de media en la Unidad del Hospital Virgen del Rocío, que es la de mayor amplitud de los 4 hospitales, y una población similar también en el Hospital Virgen

Macarena, siendo menor tanto en Hospital Virgen de Valme como en el Hospital de Jerez de la Frontera).

4.2. TIPO DE ESTUDIO

Nuestro estudio es un estudio multicéntrico, analítico, observacional longitudinal, de cohortes prospectivo, llevado a cabo en pacientes de 4 hospitales con asma grave en tratamiento con Mepolizumab u Omalizumab.

4.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Con el fin de ubicar la información científica publicada sobre el tema en cuestión, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos de ámbito sanitario. Dicha búsqueda se realizó el mes de Abril y Mayo de 2023.

4.3.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN

- Los tipos de estudios incluidos en la búsqueda son ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales tanto prospectivos como retrospectivos, revisiones sistemáticas.
- Se seleccionaron trabajos escritos en inglés y español.
- Se seleccionaron estudios publicados en los últimos 5 años.
- En cuanto a la intervención: tratamiento con Mepolizumab y/o Omalizumab
- En cuanto a los pacientes: pacientes con asma grave diagnosticada.

4.3.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos de ámbito sanitario: Pubmed y Embase. Los descriptores usados en cada base de datos fueron los siguientes:

PubMed:

("asthma" [MeSH Terms]) AND "mepolizumab" AND "omalizumab" AND "effectiveness" [MeSH Terms]

Limit: English and Spanish, últimos 5 años.

Nº de resultados: 36

Embase:

asthma AND mepolizumab AND omalizumab AND (effectiveness OR efficacy OR effective)

Limit: English and Spanish, últimos 5 años.

Nº de resultados: 193

Se expone en la siguiente tabla la estrategia de búsqueda.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica.

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Resultados
PubMed	("asthma" [MeSH Terms]) AND "mepolizumab" AND "omalizumab" AND "effectiveness" [MeSH Terms])	36
Embase	asthma AND mepolizumab AND omalizumab AND (effectiveness OR efficacy OR effective)	193

4.3.3. ELIMINACIÓN DE DUPLICADOS Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

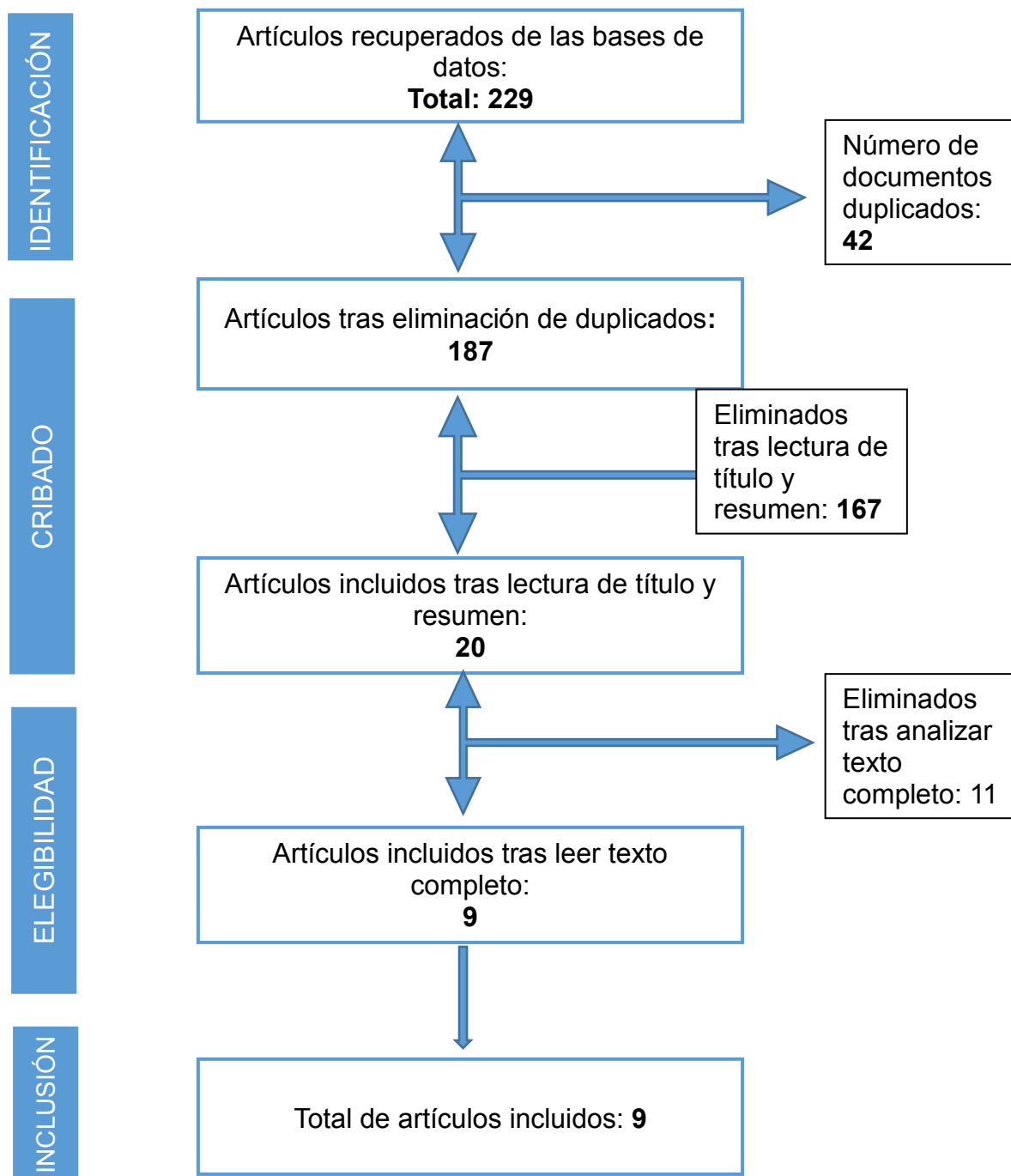
Los resultados obtenidos en estas bases de datos han sido descargados en el gestor de referencias bibliográficas Mendeley, con el fin de eliminar los duplicados. El total de resultados obtenidos ha sido de 187.

Tras realizar un análisis de los títulos y posteriormente de sus resúmenes, muchos de dichos artículos no se adecuaban al tema o el enfoque era diferente a lo que buscábamos, por ejemplo sin hacer comparaciones entre un tratamiento y otro, o estudios de investigación cualitativa, viendo la eficacia en pacientes con otras enfermedades eosinofílicas, o haciendo un estudio de efectividad de otro monoclonal diferente a mepolizumab y omalizumab.

Tras este screening, nos quedamos con 20 artículos de los cuales fueron eliminados al leer el texto completo 11 estudios.

Finalmente se incluyeron 9 estudios. El proceso de selección de los artículos revisados se detalla en el diagrama de flujo siguiente (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo.



Los resultados se muestran de forma detallada en la [TABLA 2. Tabla de resultados.](#)

4.4. DEFINICIÓN DE LOS SUJETOS A ESTUDIO Y PERIODO

Se incluirán sujetos con Asma Grave no controlada que comiencen tratamiento con Mepolizumab u Omalizumab por indicación del neumólogo, en las consultas de la Unidad de Asma del Hospital Virgen del Rocío, Hospital Universitario Virgen Macarena, Hospital Universitario Virgen de Valme y Hospital Universitario de Jerez de la Frontera.

4.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Todos los sujetos deben cumplir con los criterios de asma grave definidos por el consenso de Asma Grave en Adultos.
- Todos los sujetos son mayores de 18 años.
- Todos los sujetos deben tener asma grave no controlada a pesar de recibir una combinación de corticoesteroides inhalados en dosis medias/alta y agonistas beta2 de acción prolongada (LABA) y tener antecedentes de al menos una exacerbación grave de asma en los últimos 12 meses.
- Todos los sujetos deben tener asma fenotipo T2 “alto”, cumpliendo criterios para inicio de tratamiento con Mepolizumab u Omalizumab
- Todos los sujetos deberán firmar un consentimiento informado para participar en el estudio al inicio del tratamiento.

4.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Se excluirán los pacientes que no cumplieran los criterios de inclusión arriba descritos.
- Se excluyen a los pacientes con mala adherencia terapéutica a tratamiento broncodilatador pautado.

4.4.3. RECLUTAMIENTO DE PACIENTES

Para dar comienzo a nuestro estudio el primer paso a seguir es la realización de una reunión informativa en conjunto con el resto de centros participantes (HUVVM, HUVV, y Hospital de Jerez) para incluirlos en el estudio y concretar la metodología a seguir.

Los pacientes serán reclutados de una población de sujetos con asma que son seguidos en las Unidades de Asma de los cuatro hospitales, en seguimiento por neumólogos, y que, tras una valoración por los mismos, se consideraron subsidiarios y con los requisitos correspondientes para inicio de tratamiento con Mepolizumab u Omalizumab, hasta alcanzar el tamaño muestral.

En tal caso se informa a los pacientes de los beneficios y riesgos del inicio del tratamiento, dando o rechazando el consentimiento para la administración del mismo.

En esta misma consulta inicial, si los pacientes cumplen los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, se les invitará a participar en el estudio, explicándole las condiciones

del mismo y apoyando la información dada verbalmente con una Hoja de Información al participante y en caso de aceptar, deberán firmar el consentimiento informado de participación en el mismo. Ambos documentos se incluyen en los Anexos.

4.4.4. JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL.

Dada la escasez de estudios comparativos de ambos monoclonales y ausencia de estudios publicados valorando la efectividad de los fármacos según la Escala EXACTO, basaremos la justificación del tamaño muestral en el análisis retrospectivo de bases de datos de pacientes con Mepolizumab y Omalizumab de nuestro centro y Hospital Virgen Macarena, así como de estudios realizados en diferentes unidades de Asma de Andalucía sobre la efectividad de los diferentes monoclonales aislados según la escala EXACTO, publicados como comunicaciones en congresos de ámbito regional y nacional.

Basándonos en cohortes retrospectivas consideraremos que sería una diferencia clínicamente significativa si conseguimos respuesta buena+completa según el Índice EXACTO en un 20% más de los pacientes.

Según las bases de datos de las cohortes retrospectivas de los últimos 5 años de nuestro centro hospitalario y Hospital Virgen Macarena, la media de respuesta buena y completa en pacientes con Mepolizumab con seguimiento de más de 12 meses es de 69%, y en Omalizumab 50%.

Teniendo en cuenta estos datos, aceptando un riesgo alfa de 0.05, y un riesgo beta de 0.20 en un contraste bilateral, con una proporción prevista de pérdidas de seguimiento de 0.02; precisaríamos de 95 sujetos en el primer grupo y 95 en el segundo, para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre dos proporciones.

4.5. MEDICIONES E INTERVENCIONES

4.5.1. VARIABLE PRINCIPAL Y SECUNDARIAS.

En nuestro estudio la variable principal será la variable respuesta al tratamiento medida por Índice EXACTO tanto a los 4 meses, como a los 12 meses y 2 años. Esta escala evalúa el estado de la enfermedad según cuatro dimensiones: exacerbaciones, evaluación del control del asma mediante el Test ACT, corticoides sistémicos continuos y obstrucción según FEV1, la puntuación obtenida permitirá clasificar a los pacientes en superrespondedores, respuesta buena, respuesta parcial o no respuesta.

Como variables secundarias, se incluirán —variables que describan el perfil demográfico y clínico de los pacientes.

- Sexo y edad de los pacientes (años)

- Tabaquismo (SI/NO): autodeclarado por el paciente
- Peso en kilogramos
- Altura en cm
- IMC: según altura y peso medidos en la consulta
- Sinusopatía / Poliposis nasal
- Alergias (Prick test positivo / IgE específicas positivas)
- Tipo alérgeno: estacional / perenne
- Existencia de bronquiectasias (en TC de tórax)
- Cifra de IgE inicial (en análisis sanguíneos)
- Cifra de eosinofilia inicial (en análisis sanguíneos)
- Variables recogidas mediante pruebas funcionales respiratorias: FEV1 prebroncodilatador, FEV1/FVC pre-broncodilatador, FEV1 post-broncodilatador (previos al inicio de tratamiento, a los 4 meses, 12 meses y 3 años)
- Exacerbaciones asmáticas graves anuales previas y número de ciclos de corticoides previos (autodeclarados por el paciente y recogidos en historia clínica tanto en Servicio de Urgencias hospitalarias como del Centro de Salud).
- Exacerbaciones asmáticas graves y número de ciclos de corticoides durante el seguimiento (a los 4, 12 meses, 3 años, recogidas en su historia clínica como visitas a Urgencias o a su Médico de Atención Primaria.
- Corticoterapia inicial continua (Si/No) y dosis de corticoides en miligramos.
- Corticoterapia continua en el seguimiento y dosis de esta en miligramos (a los 4, 12 y 36 meses)
- Índice ACT (Test Control Asma): se les pasará en cada consulta este cuestionario autoadministrado, consistente en 5 preguntas en relación a la frecuencia de los síntomas asmáticos y uso de medicación de rescate que el paciente ha necesitado en las 4 semanas previas, con puntuaciones que pueden oscilar desde 5 (peor control) a 25 (control óptimo).
- Efectos adversos durante el tratamiento (sí/no)

Todas las variables quedan resumidas en la [TABLA 3. Variables a medir.](#)

4.5.2. DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN

En primer lugar, como hemos mencionado previamente, se realizará una reunión informativa con los centros participantes sobre el planteamiento del estudio, los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes, la metodología del estudio con las diferentes medidas

y variables a recoger de cada paciente y contestando a sus posibles dudas sobre el estudio, manteniendo siempre abierto un canal de comunicación entre los diferentes centros participantes.

En cuanto al reclutamiento de los pacientes, en el momento en el que se tome la decisión de iniciar un monoclonal (en este caso, Mepolizumab u Omalizumab) en cualquier paciente que cumpla los criterios de inclusión, además de la firma del consentimiento informado para la administración del fármaco, se le ofrecerá la participación en el estudio, informándoles detalladamente sobre el mismo, contestando a las posibles dudas y aportándoles la hoja de información (recogida en el Anexo) y el consentimiento informado de participación.

En esta primera visita (visita 0) previa al inicio de la administración de monoclonal, quedan recogidas las variables según lo ocurrido en los 12 meses previos y las variables demográficas, puesto que estas se tienen en cuenta en una revisión de asma grave no controlada independientemente de si participan en el estudio o no. Se pesará y medirá al paciente y se realizará una anamnesis exhaustiva para la recogida de todas las variables iniciales.

Asimismo se realizará una espirometría con prueba broncodilatadora, y la prueba de Fracción exhalada de óxido, así como pasar el Test de Control de Asma (ACT).

Es necesario un seguimiento con una revisión a los 4 meses de iniciar el tratamiento, otra a los 12 y 24 meses, donde se recogen nuevamente las variables explicadas con la anamnesis, ACT y realización de pruebas funcionales respiratorias.

En cada una de ellas, además de recoger las exacerbaciones asmáticas, se entrevistó sobre los posibles efectos adversos del tratamiento.

El paciente que inicia tratamiento con Mepolizumab, acudirá cada mes para la administración de 100 mg de Mepolizumab subcutáneo a la Unidad de Asma, para que esta sea realizada por personal sanitario, controlando posibles efectos adversos o anafilaxias.

Igualmente ocurre con Omalizumab, recibirán una dosis mensual del tratamiento de forma subcutánea en la Unidad de Asma ajustada por peso y nivel de IgE inicial, tal y como indican las guías y ficha técnica del producto.

4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Para la descripción de las variables cuantitativas, se utilizarán parámetros de tendencia central con la estimación del intervalo de confianza al 95%: media y mediana, acompañados de parámetros que indiquen la dispersión de los datos: desviación estándar (DE), rango

intercuartílico (RIC), y valores mínimos y máximos. Las variables cualitativas se describirán como valor absoluto (n) y porcentaje, estimando el intervalo de confianza (IC) del 95%.

Se compararán los valores medios de las variables cuantitativas entre los dos grupos de tratamiento mediante el estadístico T-Student, previamente se confirmará si los datos siguen una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, en el caso de que no se cumpla esta premisa se utilizará la prueba no-paramétrica de Mann-Whitney.

Se compararán la variable principal (respuesta al tratamiento según Índice EXACTO) en los dos grupos de tratamiento (mepolizumab / omalizumab), así como la posible asociación entre otras variables cualitativas o categóricas mediante la prueba χ^2 o el test exacto de Fisher. Una vez categorizado en dos grupos el resultado obtenido del Índice Exacto (respuesta completa o respuesta buena vs. respuesta parcial o no respuesta), se implementarán modelos de regresión logística multivariados para estimar la probabilidad de ocurrencia de la respuesta e identificar las variables con efecto independiente.

Todos los test se llevarán a cabo con un planteamiento bilateral, considerando el nivel de significación estadística en $p < 0,05$. Para procesar estos datos se usa el paquete estadístico R versión 3.4.3 (R Core Team 2017. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>).

4.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación del estudio es un posible sesgo de información al tratarse de un estudio que va a tener varios observadores, característica intrínseca por el mero hecho de tratarse de un estudio multicéntrico. Para reducir este sesgo, hemos incluido principalmente variables objetivas en el estudio, y realizaremos una reunión inicial como ya hemos mencionado previamente, aclarando bien los objetivos del estudio, las intervenciones a realizar y las variables a recoger. Respecto al seguimiento de los pacientes, se establecen visitas intermedias lo que permitirá minimizar la pérdida de información.

En cuanto al posible sesgo de selección consideramos que, aunque la muestra de pacientes se obtendrá mediante un muestro no-probabilístico, ésta será representativa de la población objeto de estudio. Diseñar un estudio multicéntrico garantiza mayor variabilidad clínica y permite el acceso a un mayor número de pacientes. Además se han definido criterios de inclusión y exclusión claros y basados en características clínicas relevantes para el estudio.

Otra limitación para la comparación de la respuesta según el fármaco administrado serán las posibles diferencias en las características clínicas basales de los dos grupos de tratamiento, para minimizar este sesgo utilizaremos modelos de regresión multivariados.

5. ASPECTOS ÉTICOS

Para la realización de este estudio se solicitará autorización al Comité de Ética del Hospital Universitario Virgen del Rocío, Virgen Macarena, Virgen de Valme y de Jerez de la Frontera.

Se solicitará además el Consentimiento Informado de los pacientes previo a la administración de tratamiento monoclonal y entrada en el estudio, expreso y escrito, una vez se les haya informado sobre el mismo (anexos) .

Para acceder a la historia clínica, se hará acorde a la legislación vigente:

- Ley 3/2005 reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes.
- Ley 41/2002 reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- Decreto 29/2009, de 5 de febrero, por el que se regula el uso y el acceso a la historia clínica electrónica.

Los datos de carácter personal se tratarán de forma seudonimizada, según el Reglamento UE 2016-679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

Asimismo, se respetará la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 1964, y sus ratificaciones de asambleas posteriores, sobre principios éticos para investigaciones médicas en personas.

6. PLAN DE TRABAJO

Ver [Figura II. Plan de trabajo](#) en la que se encuentra el cronograma de realización del trabajo.

7. APLICABILIDAD.

Los anticuerpos monoclonales en asma grave han supuesto ya, sin duda, una revolución en el tratamiento del asma grave no controlada, dada la efectividad demostrada en múltiples estudios y en vida real, con una clara mejora de la calidad de vida de los pacientes y de la enfermedad.

Tenemos actualmente un arsenal de varios de ellos y para cada paciente es necesario individualizar y elegir entre los diferentes biológicos que tenemos disponibles.

Muchas veces los fenotipos y endotipos de asma grave se superponen y tenemos muchos pacientes que son alérgicos y a la misma vez con eosinofilia en sangre alta.

En estos pacientes en los que se superponen hipersensibilidad y eosinofilia, estarían indicados tanto los anticuerpos anti-IL5 como los anti-IgE, y por este motivo, este estudio tiene sentido sobre todo para ellos, para orientar la decisión terapéutica.

Al realizar tratamiento personalizados y con mayor evidencia científica, se conseguiría mejor control de la enfermedad, lo que conlleva menos gastos sanitarios, con menos ingresos, menos ciclos de tratamientos, menos visitas a urgencias, menos costes indirectos (bajas laborales, etc). Asimismo se consigue una mayor satisfacción y calidad de vida del paciente.

8. PLAN DE DIFUSIÓN

Consideramos que nuestro estudio es de interés para neumólogos, pediatras especializados en neumología y alergólogos principalmente.

Realizaremos un plan de difusión de resultados en revistas científicas internacionales como European Respiratory Journal Open Research; y revistas nacionales como Archivos de Bronconeumología.

Asimismo, realizaremos una difusión en diferentes congresos: Congreso de Neumosur, Congreso de la SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica) y en el congreso de European Respiratory Society (ERS).

9. FINANCIACIÓN

Los gastos previstos para el presente estudio se recogen en la siguiente tabla. Aclarar que tanto Mepolizumab como Omalizumab se encuentran en la cartera de servicios del Servicio Andaluz de Salud.

Tabla 4. Costes

	HORAS	PRECIO/HORA O PRECIO/UNIDAD	CANTIDAD NECESARIA	PRECIO
COSTE DE PERSONAL INVESTIGADOR				0€
DATA MANAGER	240	25 €	1	6000 €
COSTE DE MATERIAL Y MEDICACIÓN				0€
REVISTAS.				
EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL OPEN RESEARCH			1	1045€
ARCHIVOS DE BRONCONEUMO.			1	3000€
CONGRESOS				
INSCRIPCIONES		300€	3	900€
DIETAS		400€	3	1200€
TOTAL:				12.145€

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Alvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Casas-Maldonado F, Plaza V, González-Barcala FJ, Carretero-García JÁ, et al. Consensus document for severe asthma in adults. 2022 update. Open Respir Arch. 2022;4(3).
2. Loureiro CC, Amaral L, Ferreira JA, Lima R, Pardal C, Fernandes I, et al. Omalizumab for Severe Asthma: Beyond Allergic Asthma. Biomed Res Int. 2018;2018:3254094.
3. Asma GE para el M del. www.gemasma.com. 5.1.
4. 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 [Internet]. 2012 Aug 18;380(9842):651–9. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60988-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60988-X)

5. 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* [Internet]. 2014 Sep 8;371(13):1189–97. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403291>
6. 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* [Internet]. 2014 Sep 8;371(13):1198–207. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403290>
7. Ribas CD, Díaz TC, Blanco M, Eva A, Moragón M. REal world Effectiveness and Safety of Mepolizumab in a Multicentric Spanish Cohort of Asthma Patients Stratified by Eosinophils : The REDES Study. 2021;1763–74.
8. Claudia C, Campisi R, Nolasco S, Heffler E, Valenti G, Pelaia C, et al. Omalizumab versus mepolizumab in severe asthma: a propensity score matched efficiency retrospective cohort study. *Eur Respir J* [Internet]. 2020;56. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L633803314&from=export>
9. Kotisalmi E, Hakulinen A, Mäkelä M, Toppila-Salmi S, Kauppi P. A comparison of biologicals in the treatment of adults with severe asthma - Real-life experiences. *Asthma Res Pract* [Internet]. 2020;6(1). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L631763067&from=export>
10. Bleecker E, Blaiss M, Jacob-Nara J, Huynh L, Stanford R, Wang Z, et al. REAL-WORLD EFFECTIVENESS OF DUPILUMAB AND OTHER BIOLOGICS ON ASTHMA EXACERBATIONS AND STEROID PRESCRIPTIONS: US-ADVANTAGE STUDY. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2022;129(5):S38. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2020677972&from=export>, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2022.08.611>
11. Frix A, Schleich F, Paulus V, Henket M, Guissard F, Louis R. Real life experience with omalizumab and mepolizumab in severe asthma : Do patient baseline features preclude effectiveness comparison ? *Eur Respir J* [Internet]. 2019;54. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L630919200&from=export>; <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.PA2524>

11. TABLAS

A. TABLA 2. TABLA DE RESULTADOS.

ARTÍCULO	DISEÑO	TAMAÑO MUESTRAL	OBJETIVOS	RESULTADOS DESTACABLES
1. Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW, 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 May;75(5):1023–42.	Revisión sistemática	19 ECA	Evaluar la eficacia y seguridad de benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab y reslizumab en comparación con el tratamiento estándar para el asma eosinofílica grave.	Todos reducen las tasas de exacerbación: IRR de benralizumab 0,53 (IC del 95 %: 0,39 a 0,72), dupilumab (IRR) 0,43 (IC del 95 %: 0,32 a 0,59), mepolizumab IRR 0,49 (IC del 95 %: 0,38) a 0,66), omalizumab (IRR) 0,56 (IC 95% 0,40 a 0,77) y reslizumab (IRR) 0,46 (IC 95% 0,37 a 0,58). Benralizumab, dupilumab y mepolizumab reducen la dosis diaria de corticoides orales (OCS). Existe una certeza moderada sobre la mejoría del control del asma, calidad de vida y función pulmonar.
2. Akenroye AT, Segal JB, Zhou G, Foer D, Li L, Alexander GC, et al. Comparative effectiveness of omalizumab, mepolizumab, and dupilumab in asthma: A target trial emulation. J Allergy Clin Immunol. 2023 May;151(5):1269–76.	Cohortes	201	Comparación de efectividad de mepolizumab, omalizumab y dupilumab en pacientes con asma grave o moderada. Tiempo de seguimiento: 12 meses	Los cocientes de tasas de incidencia ajustadas del número de exacerbaciones asmáticas en los pacientes tratados fueron: dupilumab frente a mepolizumab, 0,28 [IC 95 % = 0,09-0,84]; dupilumab frente a omalizumab, 0,36 [IC 95 % = 0,12-1,09]; y omalizumab frente a mepolizumab, 0,78 [IC 95% = 0,32-1,91]. Las diferencias en el cambio en FEV1

				comparando los diferentes monoclonales fueron: 0,11 L (IC del 95 % = -0,003 a 0,222 L) para dupilumab vs. mepolizumab, 0,082 L (IC del 95 % -0,040 a 0,204 L) para dupilumab vs. omalizumab y 0,026 L (IC del 95 %: -0,083 a 0,140 L) para omalizumab vs. mepolizumab.
3. Bleecker E, Blaiss M, Jacob-Nara J, Huynh L, Stanford R, Wang Z, et al. REAL-WORLD EFFECTIVENESS OF DUPILUMAB AND OTHER BIOLOGICS ON ASTHMA EXACERBATIONS AND STEROID PRESCRIPTIONS: US-ADVANTAGE STUDY. Ann Allergy, Asthma Immunol [Internet]. 2022;129(5):S38. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2020677972&from=export http://dx.doi.org/10.1016/j.anaai.2022.08.611	Cohortes retrospectivo	5361	Comparar la reducción en las exacerbaciones y las prescripciones de corticoides sistémicos en pacientes con asma tratados con dupilumab, versus omalizumab, benralizumab y mepolizumab.	Dupilumab redujo significativamente (p<0,0001) las exacerbaciones en un 44 % frente a omalizumab, un 24 % frente a benralizumab y un 28 % frente a mepolizumab. Asimismo, el tratamiento con dupilumab redujo significativamente (p<0,05) las prescripciones de corticoides en un 28 % frente a omalizumab, un 16 % frente a benralizumab y un 25 % frente a mepolizumab. Sin embargo, no compara directamente omalizumab con mepolizumab.
4. Claudia C, Campisi R, Nolasco S, Heffler E, Valenti G, Pelaia C, et al. Omalizumab versus mepolizumab in severe asthma: a propensity score	Cohortes	120	Comparar la eficacia clínica de los dos biológicos en pacientes con asma grave con síntomas alérgicos E hipereosinofilia	Omalizumab y mepolizumab mostraron efectos beneficiosos similares, y mepolizumab mostró un efecto pronunciado significativo en el uso de OCS y la reducción de eosinófilos en entornos del mundo real

<p>matched efficiency retrospective cohort study. Eur Respir J [Internet]. 2020;56. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L633803314&from=export</p>				
<p>5. Edris A, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: An updated network meta-analysis. Minerva Med [Internet]. 2021;112(5):573–81. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2015934340&from=export</p>	<p>Meta-análisis</p>	<p>566 ECA en Fase II/III</p>	<p>Evaluar y metaanalizar la eficacia de los anticuerpos monoclonales para reducir la tasa de exacerbaciones.</p>	<p>Ningún biológico mostró superioridad sobre los otros, enfatizando la necesidad de endotipos claramente definidos que indiquen aquellos pacientes que se benefician de manera óptima para cada tratamiento.</p>
<p>6. Frix A, Schleich F, Paulus V, Henket M, Guissard F, Louis R. Real life experience with omalizumab and mepolizumab in severe asthma : Do patient baseline features preclude effectiveness comparison ? Eur Respir J [Internet]. 2019;54. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L630919200&from=export</p>	<p>Cohortes retrospectivo</p>	<p>Omalizumab (n=147) Mepolizumab. (n=81).</p>	<p>Evaluar si las características iniciales de los pacientes impiden la comparación de la efectividad entre mepolizumab y omalizumab</p>	<p>Los pacientes que recibieron mepolizumab eran ligeramente mayores y estaban más afectados que los que recibieron omalizumab, y que ambas terapias aportan una mejora significativa en vida real. La comparación directa del tamaño del efecto entre los grupos de tratamiento debe tomarse con cautela porque las características iniciales son diferentes entre las dos cohortes.</p>

<p>7. Kotisalmi E, Hakulinen A, Mäkelä M, Toppila-Salmi S, Kauppi P. A comparison of biologicals in the treatment of adults with severe asthma - Real-life experiences. <i>Asthma Res Pract</i> [Internet]. 2020;6(1). Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L631763067&from=export</p>	<p>Cohortes retrospectivo unicéntrico</p>	<p>64</p>	<p>Evaluar el efecto de la terapia con monoclonales en el asma grave y comparar el grupo de anti-IgE (que incluye omalizumab) y grupo de anti-IL5/IL5R (que incluye Mepolizumab)</p>	<p>La dosis diaria media de corticosteroides oral se redujo en aquellos con terapia anti-IL5/IL5R (-3,0 mg, p = 0,02). El número de ciclos anuales de corticoides orales disminuyó tanto en el grupo anti-IL5/IL5R (-2,8 ciclos, p < 0,05) como en el grupo anti-IgE (-1,3 ciclos, p < 0,05). El número de ciclos anuales de antibioterapia (-0,7 ciclos, p = 0,04) y el nº total de exacerbaciones (-4,4 episodios/año, p < 0,05) se redujeron en el grupo anti-IL5/IL5R.</p>
<p>8. Panettieri RAJ, Ledford DK, Chipps BE, Soong W, Lugogo N, Carr W, et al. Biologic use and outcomes among adults with severe asthma treated by US subspecialists. <i>Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol.</i> 2022 Oct;129(4):467-474.e3.</p>	<p>Cohortes</p>	<p>2793</p>	<p>Evaluar el uso de monoclonales y los resultados en exacerbaciones asociadas en una gran cohorte de adultos en EEUU con asma grave.</p>	<p>Los pacientes que comenzaron y cambiaron los monoclonales experimentaron una reducción del 58 % (1,80 frente a 0,76 por paciente-año) y del 49 % (1,47 frente a 0,75 por paciente-año) en las exacerbaciones, respectivamente, se observó una reducción mayor entre los que comenzaron con monoclonales no dirigidos a la inmunoglobulina E comparado con omalizumab.</p>
<p>9. Tiotiu A, Mendez-Brea P, Ioan I, Romero-Fernandez R, Oster JP, Hoang T, et al. Real-life comparative study on the effectiveness of benralizumab, mepolizumab and omalizumab in severe allergic asthma associated</p>	<p>Estudio retrospectivo, observacional, multicéntrico en vida real</p>	<p>72 (6 B, 21 M y 35 O)</p>	<p>Comparar la efectividad de benralizumab, mepolizumab y omalizumab en pacientes con asma grave no controlada asociada a Poliposis en entornos de la vida real.</p>	<p>Casi todos los parámetros estudiados mejoraron (excepto la imagen de senos paranasales) con un mayor efecto de omalizumab sobre el prurito nasal (p = 0,001) y mayor beneficio de benralizumab sobre la tasa de exacerbaciones, ataques de asma y</p>

<p>with nasal polyps. Eur Respir J [Internet]. 2022;60. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L640928066&from=export</p>			<p>Seguimiento: 6 meses</p>	<p>función pulmonar (todas $p < 0,05$). Benralizumab y mepolizumab fueron más efectivos para mejorar la endoscopia de la poliposis y eosinofilia en sangre (ambos $p < 0,001$). Las tres terapias mostraron efectividad al mejorar el asma y los resultados nasales.</p>
---	--	--	-----------------------------	--

B. TABLA 3. VARIABLES A MEDIR.

Perfil sociodemográfico	Escala	Registro
NHC		Historia Clínica
Fecha de nacimiento	dd/mm/aaaa	Historia Clínica
Sexo	H/M	Historia Clínica
Peso	Kg	Al inicio del tratamiento
Talla	Cm	Al inicio del tratamiento
IMC	Kg/m ²	Al inicio del tratamiento
Tabaquismo	Sí/no	Al inicio del tratamiento
Perfil clínico (visita 0)		
Monoclonal	Mepolizumab/ Omalizumab	
Prick test	Positivo / Negativo	Historia Clínica
IgE específicas	Positivo / Negativo	Analíticas previas
Sinusopatía	Sí / No	Historia Clínica (HC)
Tipo de alérgeno	Estacional / Perenne / Ninguno	HC
Bronquiectasias	Sí / no	TC de tórax previos
IgE inicial	UI/ml	Analítica previa
Eosinofilia inicial	Eos/ μ l	Analítica previa
FEV1 prebroncodilatador (al inicio)	ml y %	Espirometría
FEV1 post-broncodilatador (al inicio)	ml y %	Espirometría

FEV1/FVC prebroncodilatador (al inicio)	%	Espirometría
Exacerbaciones asmáticas previas	Númerica	HC
Ciclos de corticoides orales previos	Numérica	HC
Corticoterapia inicial continua	Sí / no	HC y Prescripciones farmacia
Índice ACT	5-25	Anamnesis visita 0
Variables respuesta (visitas seguimiento)		
IgE (4/12/24 meses)	UI/ml	Analíticas
Eosinofilia (4/12/24 meses)	Eos/ μ l	Analíticas
FEV1 prebroncodilatador (4/12/24 meses)	ml y %	Espirometría
FEV1 post-broncodilatador (4/12/24 meses)	ml y %	Espirometría
FEV1/FVC prebroncodilatador (4/12/24 meses)	%	Espirometría
Exacerbaciones asmáticas (4/12/24 meses)	Númerica	Historia clínica
Ciclos de corticoides orales (4/12/24 meses)	Numérica	Historia clínica
Corticoterapia continua (4/12/24 meses)	Sí / no	Historia clínica
Índice ACT (4/12/24 meses)	5-25	Historia clínica
Índice EXACTO (4/12/24 meses)	No respuesta / Respuesta parcial/ Respuesta buena/ Respuesta completa	Cálculo
Efectos adversos monoclonal	Sí/No	Anamnesis

12. **ANEXOS**

ANEXO I. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ADMINISTRACIÓN DE OMALIZUMAB

FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Orden de 8 de julio de 2009 (BOJA nº 152 de fecha 6 de agosto) por la que se dictan instrucciones a los Centros del Sistema Sanitario Público de Andalucía, en relación al procedimiento de Consentimiento Informado.

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA (*) ANTICUERPO MONOCLONAL:OMALIZUMAB.

Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, dé su consentimiento para esta intervención. Eso significa que nos autoriza a realizarla.

Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a hacerse la intervención. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida. Antes de firmar, es importante que lea despacio la información siguiente.

Díganos si tiene alguna duda o necesita más información. Le atenderemos con mucho gusto.

(*) Indicar el nombre del procedimiento/intervención a realizar; si es posible, además del nombre técnico que siempre debe figurar, puede tratar de expresarlo con un nombre más sencillo.

1.1 LO QUE USTED DEBE SABER:

EN QUÉ CONSISTE. PARA QUÉ SIRVE:

Los ensayos clínicos han demostrado la utilidad clínica del Omalizumab en asma alérgica grave persistente no controlada con los tratamientos habituales, junto con una gran seguridad terapéutica. El tratamiento, al que usted va a someterse, consiste en la administración de omalizumab por vía subcutánea (a través de la piel).

Sirve para mejorar el control de su asma bronquial.

CÓMO SE REALIZA:

Este tratamiento se realiza en el hospital. Deberá acudir en ayunas y con los inhaladores que

usted tenga prescritos ya aplicados. Todo el procedimiento será realizado por enfermero cualificado con experiencia y bajo supervisión médica.

Se le colocará en un sillón cómodo y se le tomarán las constantes. Si usted no tiene fiebre, no ha sufrido recientemente un agravamiento de su enfermedad y sus constantes son normales se procederá a la administración de omalizumab por vía subcutánea. La dosis de omalizumab y la periodicidad (quincenal o mensual) se calcula según su peso y niveles. Su médico le indicará si es necesaria alguna medicación antes de administrar el omalizumab.

QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ:

El procedimiento puede producir dolor, inflamación, prurito (picazón) y tumefacción en el lugar de la inyección, generalmente bien tolerados por ser leves y de carácter pasajero.

EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:

Omalizumab reduce el número de agudizaciones, la asistencia en urgencias, ingresos hospitalarios y el consumo de corticoides con una mejoría significativa en la calidad de vida.

OTRAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES EN SU CASO:

Su médico le ha indicado este tratamiento para controlar su asma y reducir la dosis de corticoides. La alternativa es aumentar la dosis de corticoides orales con los efectos adversos que le han sido explicados.

En su caso:

QUÉ RIESGOS TIENE:

Cualquier actuación médica tiene riesgos. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables. Pero a veces no es así. Por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en este proceso o intervención.

Omalizumab es un anticuerpo que interrumpe la reacción alérgica. No se han descrito interacciones con los fármacos indicados para el tratamiento del asma ni con inmunoterapia específica.

Es un tratamiento muy seguro que ocasionalmente puede producir, mientras se administra o poco después, efectos secundarios leves y generalmente transitorios. Son más frecuentes en la primera hora después de la inyección y por lo general disminuyen en frecuencia con las siguientes dosis. Si la reacción es grave puede ser precisa la infusión por vía venosa de medicación, oxigenoterapia y otros tratamientos de urgencia.

- **LOS MÁS FRECUENTES:**

Cefalea y reacciones locales en el lugar de inyección (dolor, inflamación, prurito, tumefacción).

Fiebre y escalofríos, inflamación en la piel, mareo y artromialgias.

Tos, opresión torácica, pitos y sensación de ahogo.

- **LOS MÁS GRAVES:**

Son poco frecuentes: infecciones parasitarias, laringoedema, angioedema. Es excepcional que se produzca shock anafiláctico con riesgo de muerte.

- **LOS DERIVADOS DE SUS PROBLEMAS DE SALUD:**

SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA:

Diabetes, obesidad, hipertensión, anemia, edad avanzada, enfermedades cardiopulmonares y otras situaciones, pueden aumentar la frecuencia o la gravedad de riesgos o complicaciones. Debe también indicarnos:

- Si ha tomado o está tomando alguna medicación o anticoagulantes.
- Si existe posibilidad de embarazo o está lactando.
- Si padece arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca o si recientemente ha tenido un infarto de miocardio, accidente vasculocerebral o crisis de hipertensión arterial.
- Antecedentes de alergias medicamentosas.

OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:

- A veces, durante la intervención, se producen hallazgos imprevistos. Pueden obligar a tener que modificar la forma de hacer la intervención y utilizar variantes de la misma no contempladas inicialmente.
-
- A veces es necesario tomar muestras biológicas para estudiar mejor su caso. Pueden ser

conservadas y utilizadas posteriormente para realizar investigaciones relacionadas con la enfermedad que usted padece. No se usaran directamente para fines comerciales. Si fueran a ser utilizadas para otros fines distintos se le pediría posteriormente el consentimiento expreso para ello. Si no da su consentimiento para ser utilizadas en investigación, las muestras se destruirán una vez dejen de ser útiles para documentar su caso, según las normas del centro. En cualquier caso, se protegerá adecuadamente la confidencialidad en todo momento.

-
- También puede hacer falta tomar imágenes, como fotos o videos. Sirven para documentar mejor el caso. También pueden usarse para fines docentes de difusión del conocimiento científico. En cualquier caso serán usadas si usted da su autorización. Su identidad siempre será preservada de forma confidencial.

1.2 IMÁGENES EXPLICATIVAS:

(En este espacio podrán insertarse con carácter opcional imágenes explicativas, esquemas anatómicos, pictogramas etc. que faciliten y permitan explicar de manera más sencilla la información al paciente.)

2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

(En el caso de INCAPACIDAD DEL/DE LA PACIENTE será necesario el consentimiento del/de la representante legal)

(En el caso del MENOR DE EDAD, cuando se considere que carece de madurez suficiente, el consentimiento lo darán sus representantes legales, aunque el menor siempre será informado de acuerdo a su grado de entendimiento y, si tiene más de 12 años, se escuchará su opinión. Si el paciente está emancipado o tiene 16 años cumplidos será él quien otorgue el consentimiento. Sin embargo, en caso de actuación de grave riesgo, según el criterio del facultativo, los representantes legales también serán informados y su opinión será tenida en cuenta para la decisión.)

2.1 DATOS DEL/DE LA PACIENTE Y DE SU REPRESENTANTE LEGAL (si es necesario)

APELLIDOS Y NOMBRE, DEL PACIENTE	DNI / NIE
----------------------------------	-----------

APELLIDOS Y NOMBRE, DEL/DE LA REPRESENTANTE	DNI / NIE
---	-----------

2.2 PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO

APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA

2.3 CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña _____, manifiesto que estoy

conforme con la intervención que se me ha propuesto. He leído y comprendido la información anterior. He podido preguntar y aclarar todas mis dudas. Por eso he tomado consciente y libremente la decisión de autorizarla. También sé que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuno.

___SI___NO Autorizo a que se realicen las actuaciones oportunas, incluyendo modificaciones en la forma de realizar la intervención, para evitar los peligros o daños potenciales para la vida o la salud, que pudieran surgir en el curso de la intervención.

___SI___NO Autorizo la conservación y utilización posterior de mis muestras biológicas para investigación relacionada directamente con la enfermedad que padezco.

___SI___NO Autorizo que, en caso de que mis muestras biológicas vayan a ser utilizadas en otras investigaciones diferentes, los investigadores se pongan en contacto conmigo para solicitarme consentimiento.

___SI___NO Autorizo la utilización de imágenes con fines docentes o de difusión del conocimiento científico.

(NOTA: Márquese con una cruz.)

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PACIENTE

Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

Fdo.:

Fdo.:

2.4 RECHAZO DE LA INTERVENCIÓN

Yo, D/Dña. _____, no autorizo a la realización de esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PACIENTE _____ Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL _____

Fdo.:

Fdo.:

2.5 REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña _____, de forma libre y consciente he decidido retirar el consentimiento para esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PACIENTE _____ Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL _____

Fdo.:

Fdo.:

ANEXO II. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ADMINISTRACIÓN DE MEPOLIZUMAB

FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Orden de 8 de julio de 2009 (BOJA nº 152 de fecha 6 de agosto) por la que se dictan instrucciones a los Centros del Sistema Sanitario Público de Andalucía, en relación al procedimiento de Consentimiento Informado.

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA (*) ANTICUERPO MONOCLONAL: MEPOLIZUMAB.

Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, dé su consentimiento para esta intervención. Eso significa que nos autoriza a realizarla.

Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a hacerse la intervención. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida. Antes de firmar, es importante que lea despacio la información siguiente.

Díganos si tiene alguna duda o necesita más información. Le atenderemos con mucho gusto.

(*) Indicar el nombre del procedimiento/intervención a realizar; si es posible, además del nombre técnico que siempre debe figurar, puede tratar de expresarlo con un nombre más sencillo.

2.1 LO QUE USTED DEBE SABER:

EN QUÉ CONSISTE. PARA QUÉ SIRVE:

Los ensayos clínicos han demostrado la utilidad clínica del Mepolizumab en asma eosinofílica grave persistente no controlada con los tratamientos habituales, junto con una gran seguridad terapéutica. El tratamiento, al que usted va a someterse, consiste en la administración de mepolizumab por vía subcutánea (a través de la piel).

Sirve para mejorar el control de su asma bronquial.

CÓMO SE REALIZA:

Este tratamiento se realiza en el hospital. Deberá acudir en ayunas y con los inhaladores que usted tenga prescritos ya aplicados. Todo el procedimiento será realizado por enfermero cualificado con experiencia y bajo supervisión médica.

Se le colocará en un sillón cómodo y se le tomarán las constantes. Si usted no tiene fiebre, no ha sufrido recientemente un agravamiento de su enfermedad y sus constantes son normales se procederá a la administración de mepolizumab por vía subcutánea. Su médico le indicará si es

necesaria alguna medicación antes de administrar el mepolizumab.

QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ:

El procedimiento puede producir dolor, inflamación, prurito (picazón) y tumefacción en el lugar de inyección, generalmente bien tolerados por ser leves y de carácter pasajero.

EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:

Mepolizumab reduce el número de agudizaciones, la asistencia en urgencias, ingresos hospitalarios y el consumo de corticoides con una mejoría significativa en la calidad de vida.

OTRAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES EN SU CASO:

Su médico le ha indicado este tratamiento para controlar su asma y reducir la dosis de corticoides. La alternativa es aumentar la dosis de corticoides orales con los efectos adversos que le han sido explicados.

En su caso:

QUÉ RIESGOS TIENE:

Cualquier actuación médica tiene riesgos. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables. Pero a veces no es así. Por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en este proceso o intervención.

Mepolizumab es un anticuerpo que interrumpe la inflamación bronquial. No se han descrito interacciones con los fármacos indicados para el tratamiento del asma ni con inmunoterapia específica.

Es un tratamiento muy seguro que ocasionalmente puede producir, mientras se administra o poco después, efectos secundarios leves y generalmente transitorios. Son más frecuentes en la primera hora después de la inyección y por lo general disminuyen en frecuencia con las siguientes dosis. Si la reacción es grave puede ser precisa la infusión por vía venosa de medicación, oxigenoterapia y otros tratamientos de urgencia.

- **LOS MÁS FRECUENTES:**

Cefalea y reacciones locales en el lugar de inyección (dolor, inflamación, prurito, tumefacción).

Fiebre y escalofríos, inflamación en la piel, mareo y artromialgias.

Tos, opresión torácica, pitos y sensación de ahogo.

- **LOS MÁS GRAVES:**

Son poco frecuentes: infecciones parasitarias, laringoedema, angioedema. Es excepcional que se produzca shock anafiláctico con riesgo de muerte.

- **LOS DERIVADOS DE SUS PROBLEMAS DE SALUD:**

SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA:

Diabetes, obesidad, hipertensión, anemia, edad avanzada, enfermedades cardiopulmonares y otras situaciones, pueden aumentar la frecuencia o la gravedad de riesgos o complicaciones. Debe también indicarnos:

- Si ha tomado o está tomando alguna medicación o anticoagulantes.
- Si existe posibilidad de embarazo o está lactando.
- Si padece arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca o si recientemente ha tenido un infarto de miocardio, accidente vasculocerebral o crisis de hipertensión arterial.
- Antecedentes de alergias medicamentosas.

OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS (A CONSIDERAR POR EL/LA PROFESIONAL):

OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:

- A veces, durante la intervención, se producen hallazgos imprevistos. Pueden obligar a tener que modificar la forma de hacer la intervención y utilizar variantes de la misma no contempladas inicialmente.
- A veces es necesario tomar muestras biológicas para estudiar mejor su caso. Pueden ser conservadas y utilizadas posteriormente para realizar investigaciones relacionadas con la enfermedad que usted padece. No se usaran directamente para fines comerciales. Si fueran a ser utilizadas para otros fines distintos se le pediría posteriormente el consentimiento expreso para ello. Si no da su consentimiento para ser utilizadas en investigación, las muestras se destruirán una vez dejen de ser útiles para documentar su caso, según las normas del centro. En cualquier caso, se protegerá adecuadamente la confidencialidad en todo momento.
- También puede hacer falta tomar imágenes, como fotos o videos. Sirven para documentar mejor el caso. También pueden usarse para fines docentes de difusión del conocimiento científico. En cualquier caso serán usadas si usted da su autorización. Su identidad siempre será preservada de forma confidencial.

2.2 IMÁGENES EXPLICATIVAS:

(En este espacio podrán insertarse con carácter opcional imágenes explicativas, esquemas anatómicos, pictogramas etc. que faciliten y permitan explicar de manera más sencilla la información al paciente.)

3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

(En el caso de INCAPACIDAD DEL/DE LA PACIENTE será necesario el consentimiento del/de la representante legal)

(En el caso del MENOR DE EDAD, cuando se considere que carece de madurez suficiente, el consentimiento lo darán sus representantes legales, aunque el menor siempre será informado de acuerdo a su grado de entendimiento y, si tiene más de 12 años, se escuchará su opinión. Si el paciente está emancipado o tiene 16 años cumplidos será él quien otorgue el consentimiento. Sin embargo, en caso de actuación de grave riesgo, según el criterio del facultativo, los representantes legales también serán informados y su opinión será tomada en cuenta para la decisión.)

2.1 DATOS DEL/DE LA PACIENTE Y DE SU REPRESENTANTE LEGAL (si es necesario)

APELLIDOS Y NOMBRE, DEL PACIENTE	DNI / NIE
APELLIDOS Y NOMBRE, DEL/DE LA REPRESENTANTE LEGAL	DNI / NIE

2.2 PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO

APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA

2.3 CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña _____, manifiesto que estoy

conforme con la intervención que se me ha propuesto. He leído y comprendido la información anterior. He podido preguntar y aclarar todas mis dudas. Por eso he tomado consciente y libremente la decisión de autorizarla. También sé que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuno.

___SI___NO Autorizo a que se realicen las actuaciones oportunas, incluyendo modificaciones en la forma de realizar la intervención, para evitar los peligros o daños potenciales para la vida o la salud, que pudieran surgir en el curso de la intervención.

___SI___NO Autorizo la conservación y utilización posterior de mis muestras biológicas para investigación relacionada directamente con la enfermedad que padezco.

___SI___NO Autorizo que, en caso de que mis muestras biológicas vayan a ser utilizadas en otras investigaciones diferentes, los investigadores se pongan en contacto conmigo para solicitarme consentimiento.

___SI___NO Autorizo la utilización de imágenes con fines docentes o de difusión del conocimiento científico.

(NOTA: Márquese con una cruz.)

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PACIENTE

Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

Fdo.:

Fdo.:

2.4 RECHAZO DE LA INTERVENCIÓN

Yo, D/Dña. _____, no autorizo a la realización de esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PACIENTE

Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

Fdo.:

Fdo.:

2.5 REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña _____, de forma libre y consciente he decidido retirar el consentimiento para esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PACIENTE

Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

ANEXO III. HOJA DE INFORMACIÓN

Hoja de Información para el participante en el estudio “Efectividad de Mepolizumab y Omalizumab en una cohorte de pacientes con asma grave en vida real”

1. OBJETIVO

La Unidad de Asma del Hospital Virgen del Rocío, en colaboración con el Hospital Virgen Macarena, Virgen de Valme y Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, estamos llevando a cabo un estudio cuya finalidad es profundizar en el conocimiento del beneficio del uso de los nuevos tratamientos biológicos que tenemos disponibles para el asma grave. El objetivo principal del presente estudio es comparar en pacientes con asma como usted, si existe alguna diferencia significativa en los resultados según inicio de tratamiento con un monoclonal Mepolizumab, u otro, Omalizumab.

Hasta ahora en los estudios a corto plazo que tenemos disponibles no existe una evidencia firme sobre si alguno de los dos tratamientos es significativamente mejor que el otro para tratar la enfermedad, por este motivo, queremos comparar los resultados que tienen ambos en términos de reducción de crisis asmáticas, de mejoría de la función pulmonar, del control de síntomas y de uso de otros tratamientos adicionales para el asma como corticoides orales.

2. METODOLOGÍA

Los pacientes que vamos a estudiar son, tal y como es su caso, aquellos que inician tratamiento con Mepolizumab u Omalizumab. Se elegirá un tratamiento u otro según los estándares clínicos que son requeridos para el inicio de cada uno de ellos y según su situación concreta, con la aprobación siempre por parte de la Farmacia Hospitalaria.

Además de la administración del tratamiento tal y como le hemos indicado, realizaremos revisiones a los 4, 12 y 24 meses de iniciar el tratamiento para con una serie de preguntas en consulta recoger una serie de datos que nos van a ser útiles para nuestro objetivo, así como realizar en cada una de las revisiones las pruebas de espirometría pre y post broncodilatadores, como habitualmente se realiza en cada revisión en consultas de asma, así como la prueba de Fracción de Óxido Nítrico Exhalado (FENO).

El tratamiento y asistencia a los pacientes incluidos en el estudio será el mismo que el de cualquier otro paciente que esté en tratamiento con fármacos biológicos para el asma, no suponiendo el presente estudio ninguna modificación sobre el trato recibido.

3. BENEFICIOS DERIVADOS DEL ESTUDIO:

Nuestra finalidad, tal y como hemos explicado, es profundizar en el estudio del beneficio del uso de tratamientos biológicos para pacientes con asma grave. Con esto pretendemos

continuar mejorando nuestra práctica clínica e implicar cada vez unos tratamientos más individualizados y precisos para cada paciente, mejorando la calidad de la atención y la calidad de vida de nuestros pacientes.

4. INCOMODIDADES Y RIESGOS DERIVADOS DEL ESTUDIO

Tanto Mepolizumab como Omalizumab son tratamientos subcutáneos que se administran de forma periódica, por lo que requieren inicialmente durante los 2 primeros años del estudio acudir a su centro hospitalario para administración del mismo (posteriormente está disponible la autoadministración en domicilio como los pacientes diabéticos se administran la insulina, siendo previamente formados por enfermería en su administración).

5. POSIBLES ACONTECIMIENTOS ADVERSOS:

Los derivados de la administración de ambos fármacos, explicados detalladamente en el documento de consentimiento informado de administración de ambos.

6. CARÁCTER VOLUNTARIO DE SU PARTICIPACIÓN

Su participación en el presente estudio tiene carácter voluntario. Usted tiene la posibilidad de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación médico-paciente ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

7. CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Los datos recogidos en el presente estudio son extraídos de su historia clínica, que se encuentra protegida por la Ley Básica 41/2002, reguladora de la autonomía del paciente y de los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Los investigadores participantes en el estudio garantizan que el manejo estadístico de los datos se hará en todo momento de forma confidencial y anónima.

Sevilla, 30 Junio, 2023.

ANEXO IV. CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

PEGATINA DE IDENTIFICACIÓN

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: “Efectividad de Mepolizumab y Omalizumab en una cohorte de pacientes con asma grave en vida real”

Yo,
con DNI

..... he leído la hoja de información que se me ha entregado, he podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el equipo investigador y comprendo que mi participación es voluntaria. De la misma forma, comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha

Firma del participante:

Agradecimientos

A mi tutora, María Teresa Seoane Pillado, por apoyarme y guiarme.

A mi padre, siempre, por inculcarme la curiosidad investigadora.