

Asma grave T2 alto: análisis del diseño de los estudios clínicos de los nuevos biológicos

T2-High Severe Asthma: Analysis of the Design of Clinical Studies of New Biologics

*Es patrimonio del pensamiento científico y filosófico la duda sobre la veracidad y la validez de las afirmaciones con la convicción que la duración de las interpretaciones consideradas verdaderas es limitada y que también es aún más limitado el ámbito de validez de esas verdades. La verdad que no acepte esta condición pertenece al reino de las creencias y no al de la ciencia...
Creo que el escepticismo es hijo del espíritu crítico, algo que comienza con una credulidad ingenua pero madura que significa que la aceptación es provisoria, que está sometida a evidencias demostrativas y que las evidencias demostrativas permiten predicciones que obedecen a principios probabilísticos. No se trata aquí del escepticismo que cuestiona la posibilidad de llegar a la verdad sino el que enfatiza la necesidad de la cautela.*

Agrest A. Reflexiones sobre el espíritu crítico en Medicina (Arch Argent Pediatr 2008; 106: 193-5)

Autores: Sívori Martín, Pascansky Daniel

Centro Universitario de Neumonología, Fac. Medicina, UBA, Unidad de Neumotisiología, Hospital Gral. Agudos "Dr. J. M. Ramos Mejía", CABA, Argentina

Resumen

En los últimos años, la aparición de anticuerpos monoclonales (Biológicos) para el tratamiento del asma grave T2 alto nos permitió palear las pocas herramientas terapéuticas que teníamos para tratar a este grupo de pacientes, que, aunque pequeño, difiere al manejo del resto de los asmáticos.

Al momento, existen diversos trabajos publicados que dieron soporte a las normativas como a las guías de manejo de asma grave en el mundo y fueron tomados por las diferentes sociedades científicas en la elaboración de estas.

A pesar de ello, la lectura minuciosa de los mismos deja ver que existen diferencias claras en cuanto a metodología, toma de variables e interpretación de resultados.

Con esta premisa, este trabajo permite realizar un análisis crítico de los estudios clínicos de desarrollo Fase III de biológicos en asma grave, tomando en cuenta metodología y diversas variables que conllevan a los resultados publicados.

Palabras claves: Asma grave eosinofílica; Th2 alto; Biológicos; Anticuerpos monoclonales; Adherencia

Abstract

In the last years, the appearance of new monoclonal antibodies (biologics) for the treatment of T2-high severe asthma allowed us to use the few therapeutic tools we had to treat this group of patients, which is small but differs from the rest of the asthmatics in its management.

So far there are various publications supporting certain rules such as the Guidelines for Severe Asthma Management on a worldwide level, which were used by the different scientific societies for the development of those guidelines.

But the thorough reading of cited publications reveals clear differences regarding the methodology, use of variables and interpretation of the results.

Based on these premises, this work allows us to conduct a critical analysis of the phase III clinical studies of the development of biologics for severe asthma, taking into account the methodology and different variables that entail the published results.

Key words: Eosinophilic severe asthma; T2-high; Biologics; Monoclonal antibodies; Adherence

Introducción

El asma bronquial es una enfermedad heterogénea, inflamatoria de la vía aérea caracterizada por episodios recurrentes de broncoespasmo, hiperreactividad bronquial y aumento de las secreciones bronquiales¹. Afecta aproximadamente a 300 millones de personas en todo el mundo; en Latinoamérica existe una gran heterogeneidad en cuanto a la prevalencia dependiendo de cada país, con una fluctuación del 5 al 24% como ocurre en Costa Rica². En Argentina se estima que 9.36% de la población tiene asma (aproximadamente 2.5 millones) según referencia de pacientes de diagnósticos médicos³.

El asma grave constituye el 3 al 5% de la población con asma; caracterizado por persistencia de síntomas, mayores consultas a la emergencia o consultorios ambulatorios no programadas, mayores hospitalizaciones, aumento en el uso de medicación de rescate, corticoides sistémicos, antibióticos; con el consiguiente impacto en el mayor uso de recursos en salud y aumento en la mortalidad⁴⁻⁸. La evaluación de este grupo de pacientes a fin de caracterizarlos como graves; constituye un desafío en el que se deben considerar varias variables como son: determinar una buena adherencia, manejo de los inhaladores, presencia o no de comorbilidades. El concepto del asma de difícil control (ADC) se centra en descartar estas variables y a partir de allí poder definir con claridad la definición de asma grave⁶⁻⁸.

El asma grave constituye un síndrome heterogéneo con múltiples variantes clínicas. En las últimas dos décadas, se han estudiado intensamente y se han definido diferentes fenotipos^{11, 12}. Establecer el fenotipo de asma en los pacientes con asma grave no controlada constituye parte de la acción diagnóstica o evaluativa a realizar en dichos enfermos, pues puede conllevar un tratamiento diferencial y tener implicancias pronósticas⁶. Se han definido dos patrones fenotípicos inflamatorios: T2 alto (presente en el asma alérgica y eosinofílica) y no T2, o también llamado T2 bajo. Ambos fenotipos T2 alto suelen mostrar cierto grado de superposición. La fracción de óxido nítrico exhalado, la eosinofilia y la IgE son buenos biomarcadores del fenotipo T2 “elevada”. El asma T2 alérgica representa el 40-50% del asma grave y tiene una base atópica, orquestada por la activación de las células T colaboradoras tipo 2 (Th2), la producción de interleuquinas (IL) 4, IL-5 e IL-13 y el cambio de isotipo en los linfocitos B hacia la producción de IgE. El asma T2 eosinofílica representa más del 25% del asma grave y se caracteriza por la presencia de eosinófilos en las biopsias bronquiales y en el esputo, inclusive en los que reciben tratamiento con altas dosis de glucocorticoides. Pueden asociarse con rinosinusitis crónica y pólipos nasales. El asma grave con T2 bajo se caracteriza por eosinófilos bajos en sangre periférica y en esputo, con un perfil paucigranulocítico o con neutrofilia y niveles bajos de fracción espirada de óxido nítrico (FENO) con baja respuesta a los glucocorticoides. En un porcentaje de casos se asocia a limitación crónica del flujo aéreo con atrapamiento y asociación con tabaquismo^{13, 14}.

El primer anticuerpo monoclonal desarrollado para el fenotipo alérgico mediado por IgE fue omalizumab, el cual fue aprobado por la FDA en 2003 y la EMEA en 2005, y es utilizado en nuestro país¹⁵. Más próximo en el tiempo, se han desarrollado los nuevos biológicos que suprimen la respuesta eosinofílica en pacientes con asma grave como los inhibidores de la IL4, 5 y 13. El mepolizumab y reslizumab son inhibidores de la IL 5, el benralizumab es un inhibidor del receptor α de la IL 5, y el dupilumab es un inhibidor de la subunidad α del receptor de IL4 que interfiere la acción de las IL 4 y IL 13¹⁶⁻¹⁸. En nuestro país se comercializan el mepolizumab y benralizumab, y dupilumab. El dupilumab ha sido desarrollado en el fenotipo T2 alto y como criterio de inclusión es el único de los nuevos biológicos que no ha incluido a la eosinofilia. El tezepelumab es el primer anticuerpo que inhibe la linfoproteína estromal

tímica (TSLP), una citoquina alarmina originalmente conocida como factor de crecimiento linfocitario, que se une al complejo TSLP receptor (que incluye el receptor α IL-7), y activa al linfocito T helper 2 y con ello una gran variedad de células inmunes y no inmunes¹⁹. Su programa de estudio clínico en fase III está muy avanzado y pendiente de resultados^{22, 23}. Si bien existen en desarrollo clínico diferentes moléculas para tratar los pacientes con fenotipo T2 bajo, aún no han avanzado a etapas de desarrollo clínico fase III, por lo que no existe ninguno disponible comercialmente.

El objetivo de esta revisión es analizar críticamente aspectos metodológicos de los estudios de desarrollo clínico Fase III de los nuevos anticuerpos monoclonales (biológicos) para tratar el asma grave T2 alto en algunos aspectos relevantes que podrían influenciar la comparación de sus resultados. A saber:

1. Características generales de las poblaciones estudiadas
2. Medicaciones controladoras de base (nivel mínimo requerido)
3. Comorbilidades
4. Definición de exacerbación severa
5. Eosinofilia como criterio de inclusión
6. Adherencia y su impacto en las variables de las ramas placebo

1. Características generales de la población estudiada de los estudios fase III

En general los estudios fase III han enrolado una muestra de pacientes en general con asma grave eosinofílica en estudios prospectivos, randomizados, doble ciegos y controlados a un año de duración, pero algunos con objetivos primarios tomadas a mediano plazo (Tabla 1)^{18, 23-34}. Sin embargo, hay excepciones. Los estudios Fase III que enrolaron población con asma grave eosinofílica corticodependiente han sido de menor duración, aproximadamente 6 meses (SIRIUS, ZONDA, VENTURE)^{18, 23, 24}. El estudio QUEST de dupilumab enroló pacientes con asma moderada y grave, y no requirieron el criterio de inclusión de eosinofilia al ingreso (Tabla 1)^{24, 34}. Todas las moléculas han sido desarrolladas en población de adolescentes (12-17 años) y adultos (>18 años).

Dentro de un mismo programa de desarrollo de una molécula, debemos observar en la fase III de los nuevos biológicos que las conclusiones a las que arriban, están afectadas por diversos factores que hacen a no generalizar ni extrapolar sus conclusiones. Analizaremos a continuación los principales factores, sin dejar de considerar que se han usado diferentes vías de administración, dosis y posologías diferentes a las posteriormente aprobadas por autoridades regulatorias de referencia. Por ejemplo, si bien la vía de administración aprobada para mepolizumab es la subcutánea, en el estudio fase III DREAM se ha usado en una de las ramas la endovenosa, y a diferentes dosis además de la posteriormente aprobada y disponible comercialmente²⁶. Reslizumab ha sido estudiado en el programa BREATH de estudios clínicos fase III usando la vía intravenosa (formulación aprobada y comercializada, pero no disponible en Argentina), pero existió posteriormente un nuevo programa de desarrollo con una formulación subcutánea (no aprobada)^{25, 27-29}. Con respecto a la posología, por ejemplo, con benralizumab se han usado diferentes esquemas posológicos: en tres estudios SIROCCO, CALIMA y ZONDA se han comparado la administración cada 4 versus 8 semanas^{23, 30-31}. En general la mayoría ha tenido como objetivo primario la reducción de la tasa de exacerbaciones severas, pero ha habido algunos estudios que han evaluado el FEV₁ (para reslizumab), otro la calidad de vida (MUSCA), y otros la reducción en términos generales del uso de corticosteroides sistémicos (Tabla 1)^{18, 23-34}.

2. Medicaciones controladoras de base (nivel mínimo requerido)

Cuando se compara las recomendaciones de la indicación de biológicos en las guías internacionales y nacionales, se observa la necesidad de estar “intensamente tratados” (además de resolver primero el problema de la adherencia). La definición de que medicación controladora basal es muy diferente, no sólo en la dosis, sino en la cantidad de controladores requeridos a lo largo de los estudios clínicos fase III de biológicos⁵.

Si bien hay que tener en cuenta que el programa de estudios clínicos Fase III de los nuevos biológicos han empezado en 2012, cuando no se habían consensuado aún los criterios actuales de asma grave; los

TABLA 1. Características de los ensayos clínicos

	Mepolizumab	Benralizumab	Reslizumab	Dupilumab
Población estudiada	Grave	Grave	Grave	QUEST ³⁴ : Moderada y Grave VENTURE ²⁴ : Grave
Medicación controladora	MENSA ³³ /DREAM ²⁶ /MUSCA ³² : > 880 mcg flu+ LABA u otro controlador	SIROCCO ²⁹ : Alta CALIMA ³⁰ y ZONDA ²² : Media/alta LABA como segundo controlador	> 440 mcg flu+ 2do controlador+ otro controlador	QUEST ³⁴ y VENTURE ²⁴ : > 500 mcg flu+ LABA u otro controlador
Tercer controlador	SIRIUS ¹⁸ : CS	ZONDA ²³ : CS	Bernstein y col. ²⁵ : CS	VENTURE ²⁴ : CS
Eosinofilia como criterio de inclusión	MUSCA ³² , MENSA ³³ , SIRIUS ¹⁸ : > 150 cel/ul basal o 300 cel/ul año previo DREAM ²⁷ : 3% o > 300 cel/ul año previo	ZONDA ²³ : > 150 cel/ul SIROCCO ³⁰ y CALIMA ³¹ : se analizó según: < 300 y > 300 cel/ul	> 400 cel/ul ^{27, 29} Corren y col. no requerido ²⁸ Bernstein y col. hasta 30% población: 300-400 cel/ul y el resto > 400 cel/ul ²⁵	No requerido
Objetivos primarios	Tasa de exacerbaciones significativas (exc. MUSCA ³² y SIRIUS ^{#18})	Tasa de exacerbaciones severas (exc. ZONDA ^{#23})	Corren y col. FEV ₁ ²⁸ Bjermer y col. FEV ₁ ²⁹ Tasa de exacerbaciones ²⁷	Tasa de exacerbaciones severas (exc. VENTURE ^{#24})
Vía de administración ensayada	MENSA ³³ : 100 mg sbc* vs 75 mg ev* SIRIUS ¹⁸ : 75 mg sbc DREAM ²⁶ : 75, 250 y 750 mg ev	SIROCCO ³⁰ , CALIMA ³¹ y ZONDA ²³ : 30 mg sbc cada 4 sem. vs. 8 sem (3 primeras dosis cada 4 semanas)*	3 mg/kg IV cada 4 sem. ^{27, 28} Dos dosis Subcutánea (no aprobada) ²⁵ Dos dosis ²⁹ No disponible en Argentina	Subcutánea Dosis de carga 400 mg vs. 600 mg y luego 200 mg vs. 300 mg cada 2 semanas respectivamente**

CS: Corticoides sistémicos

Sbc;subcutánea; ev: endovenosa

Dosis comerciales aprobadas*

** La dosis más baja es para pacientes con asma grave y adolescentes, y la más alta es para pacientes con corticoterapia prolongada, dermatitis atópica o rinosinusopatía con pólipos nasales asociados.

°Objetivo primario en MUSCA³²: Calidad de vida

*Objetivo primario: reducción dosis CS a través de diferentes definiciones en cada estudio clínico

Bernstein y col.²⁵: No utiliza una vía aprobada de administración aprobada

diferentes estudios incluían población moderada y severa no controlada y por ende las dosis o números de controladores dependen de los criterios basales de inclusión acerca de la severidad.

En general todos los estudios clínicos han enrolado pacientes con dosis media/alta o alta con medicación preventiva (dos o más controladores). También dependerá del objetivo que se busque demostrar, por ejemplo, en un estudio de reducción de corticoides orales la dosis de corticoides inhalados forzosamente debe ser máxima y no así en un estudio de función pulmonar. No todos los estudios requirieron de un tercer controlador antes de ingresar a un estudio de un nuevo biológico (**Tabla 1**).

Corticoides inhalados, β 2 de acción prolongada (LABA) y tercer controlador

Para mepolizumab, se requirieron dosis altas de fluticasona > 880 mcg/día asociado a un segundo controlador (LABA o cualquier otro) en SIRIUS, DREAM y MUSCA^{18, 26, 32}. Para SIRIUS el tercer controlador debía ser corticoides sistémicos (CS)¹⁸.

Para benralizumab, explícitamente el segundo controlador debía ser LABA. La dosis de corticoides inhalados fue alta en SIROCCO y medias a altas en CALIMA^{30, 31}. Se usaron dosis altas de corticoides inhalados en los seis meses previos al ingreso al estudio ZONDA²³. El tercer controlador en ZONDA fue el CS, y en SIROCCO y CALIMA debía ser usado por lo menos tres meses antes de la visita de enrolamiento^{23, 30, 31}.

Para reslizumab, no se requería tercer controlador, y la dosis de corticoide inhalado era media a alta (fluticasona >440mcg/día)²⁷⁻²⁹. El segundo controlador fue LABA en 80%^{25, 27-29}.

Para dupilumab en sus dos estudios de fase III, se requirió hasta uno o dos controladores más (LABA o inhibidor de leucotrienos)^{24,34}. La dosis de corticoide inhalado era media a alta > 500 mcg fluticasona/día^{24,34}. El tercer controlador en VENTURE fue los CS²⁴.

Inhibidores de leucotrienos

Si bien el efecto terapéutico como controlador o preventivo en adultos de los inhibidores de leucotrienos es discutible, se sabe que en los pacientes con asma desencadenado por AINES y con componente inflamatorio de la vía aérea superior (rinosinusopatía crónica alérgica) está avalado su uso⁵⁻⁸. El uso de inhibidores de leucotrienos en MUSCA como controlador fue de 39-41% similar en rama intervención y placebo³².

Anticolinérgicos antimuscarínicos de acción prolongada (LAMA)

Los broncodilatadores anticolinérgicos fueron de los primeros grupos farmacológicos para tratar el asma, en sus componentes naturales de la *belladona*. Más allá de la acción broncodilatadora, los anticolinérgicos de acción prolongada presentan acciones antiinflamatorias por vía neuronal y no neuronal, actuando sobre células inflamatorias y moléculas³⁵⁻³⁷. Tiotropio ha sido estudiado en niños, adolescentes y adultos³⁵⁻³⁷. En el estudio PrimoTinA en adultos con asma no controlada a pesar de corticoide inhalado+LABA en niveles GINA 4/5, tiotropio mejoró el pico de FEV₁ 0,110 L (p < 0,0001) y el FEV₁ valle (p < 0,0001) y prolongación al tiempo de la primera exacerbación severa(hazard ratio 0,79, p = 0,03) y el tiempo al primer episodio de empeoramiento del asma(hazard ratio 0,69, p < 0,001) y con un adecuado perfil de seguridad³⁸. Otros LAMA están en desarrollo clínico en fase III y pendiente de aprobación posterior. Recientemente se han publicado cinco estudios clínicos (CAPTAIN, IRIDIUM, TRIMERAN, TRIGGER, ARGON) sobre el impacto clínico de la triple terapia en un solo inhalador de tres grupos farmacológicos (LAMA, LABA y corticoides inhalados) en pacientes con asma moderada y severa no controlados con CI/LABA³⁹⁻⁴². En general, estos estudios han demostrado consistentemente que la triple terapia mejora la función pulmonar sobre la terapia CI/LABA, mientras que la eficacia sobre la reducción sobre las exacerbaciones es sólo encontrada en dos estudios. Podría considerarse que la adición de los LAMA debiera ser considerada en pacientes con obstrucción bronquial persistente y sintomáticos, no exacerbadores frecuentes, independientemente del grado de eosinofilia y FeNO³⁹⁻⁴². La guía GINA recomienda su uso en pacientes que permanecen con exacerbaciones a pesar del tratamiento intensivo con dos controladores (corticoides inhalados y LABA), en estadio 4 o 5⁷. La guía de la ATS/ERS los recomienda en niños, adolescentes y adultos con asma grave no controlada a pesar del tratamiento controlador del nivel GINA 4/5⁵. Ninguno de los estudios clínicos con los nuevos biológicos, ha requerido el uso de anticolinérgicos como criterio de inclusión. A manera de ejemplo, el uso de LAMA en MUSCA como tercer controlador fue entre 19-23%²⁹.

3. Comorbilidades

En todas las recomendaciones de asma de difícil control y asma grave, se detalla de la importancia de la evaluación de las comorbilidades en un paciente con asma de difícil control⁴⁻⁸. Por otra parte, la definición de asma grave implica que se hayan revisado todas las posibles comorbilidades que afecten el control del asma, para definir con claridad asma grave. Se entiende que esto ha sido un paso necesario en los centros de investigación reconocidos en todo el mundo y que han participado del desarrollo de los nuevos biológicos. Se resumen las comorbilidades nombradas más frecuentes (**Tabla 2**), así como las principales características demográficas y de la historia de asma.

Tabaquismo

Es reconocido el impacto deletéreo del tabaquismo en el control del asma⁴⁻⁸. El tabaquismo activo es criterio de exclusión en los estudios de biológicos, y en general se incluyeron ex fumadores con menos de 10 paquetes-año. La prevalencia de exposición al tabaquismo varía de manera importante de estudio a estudio y entre las drogas entre sí. A manera de ejemplo, dentro del desarrollo de mepolizumab la prevalencia de antecedente de tabaquismo fue en el estudio DREAM entre 20 y 24% en las diversas

TABLA 2. Población de pacientes con asma ingresados a los estudios clínicos*

	Mepolizumab	Benralizumab	Reslizumab	Dupilumab
Edad, años	SIRIUS ¹⁸ : 50 DREAM ²⁶ : 46,4-50,2 MUSCA ³² : 49,-52,1 MENSA ³³ : 49-51	ZONDA ²³ : 49,9-52,9 SIROCCO ³⁰ : 47,6-52 CALIMA ³¹ : 48,5-52,4	Bernstein y col. ²⁵ : 44,8-55,5 Castro y col. ²⁷ : 48-49 Corren y col. ²⁸ : 44,9-45,1 Bjermer y col. ²⁹ : 43-44,2	VENTURE ²⁴ : 50,7-51,9 QUEST ³⁴ : 47,7-48,2
Duración asma, años	SIRIUS ¹⁸ : 17,-20,1 DREAM ²⁶ : 17,9-20,4 MUSCA ³² : 19,5-19,6 MENSA ³³ : 19,5-20,5	ZONDA ²³ : 10,5-16,3 CALIMA ³¹ : 15-18,3	Bernstein y col. ²⁵ : 17,5-22,3 Castro y col. ²⁷ : 18,2-19,7 Corren y col. ²⁸ : 25,8-26, Bjermer y col. ²⁹ : 20-20,7	ND
FEV ₁ pre, L (%)	SIRIUS ¹⁸ : 1,9-2 (57,8-59,6) DREAM ²⁶ : 1,81-1,9 (59-61) MUSCA ³² : 1,7-1,8 (60) MENSA ³³ : 1,73-1,86 (59,3-62,4)	ZONDA ²³ : 1,75-1,93 (57,4-62) SIROCCO ³⁰ : 1,61-1,72 (55-59,4) CALIMA ³¹ : 1,63-1,81 (56,1-59,1)	Bernstein y col. ²⁵ : 1,6-2,1 (55,2-65) Castro y col. ²⁷ : 1,89-2,13 (63,6-70,4) Corren y col. ²⁸ : 2,1-2,18 (66,5-66,8) Bjermer y col. ²⁹ : 2,15-2,22 (68,8-71,1) 1,89-2,19 (60-78)	VENTURE ²⁴ : 1,53-1,63 (51,6-52,6) QUEST ³⁴ : 1,75-1,78 (58,3-58,5)
% reversibilidad FEV1	SIRIUS ¹⁸ : 24,8-27,3 DREAM ²⁶ : 16-20 MUSCA ³² : 20,5-22 MENSA ³³ : 25,-27,9	ZONDA ²³ : 16,4-22,6 SIROCCO ³⁰ : 17-22 CALIMA ³¹ : 18-21	Bernstein y col. ²⁵ : 22,6-26 Castro y col. ²⁷ : 26,1-28,7 Corren y col. ²⁸ : 24,2-26 Bjermer y col. ²⁹ : 24,2-26,2	VENTURE ²⁴ : 17-18,9 QUEST ³⁴ : 25-27,3
Tabaquismo (ex/actual)	DREAM ²⁶ : 20-24% SIRIUS ¹⁸ : 38-41% MUSCA ³² : 26-27% MENSA ³³ : 26-30%	SIROCCO ³⁰ : 0-3% CALIMA ³¹ : 17-28%	Bernstein y col. ²⁵ : 12-15%	QUEST ³⁴ : 18,3-20,9% VENTURE ²⁴ : 16-23%
Rinitis alérgica	MENSA ³³ : 49-50%	SIROCCO ³⁰ : 46-58% CALIMA ³¹ : 46-59%	ND	QUEST ³⁴ : 22,9-24,9 VENTURE ²⁴ : 56-57,3%
Poliposis nasal	DREAM ²⁶ : 7-14% MUSCA ³² : 17-21%	SIROCCO ³⁰ : 9-24% CALIMA ³¹ : 6-22%	11-17% (Bernstein col. ²⁶) 50% (Castro y col. ²⁸)	QUEST ³⁴ : 22,3-24,9% VENTURE ²⁴ : 32-36%
Indice peso/talla	MENSA ³³ : 27,6-28 SIRIUS ¹⁸ : 27,8-29,5 DREAM ²⁶ : 28,3-28,9	ZONDA ²³ : 28,7-30,2 SIROCCO ³⁰ : 27,7-29,9 CALIMA ³¹ : 29,8-29,8	31,6-32,3 (Corren y col. ²⁹) 27-28 (Castro y col. ²⁷) 27,4-27,7 (Bjermer y col. ²⁹)	ND

*Los valores en porcentajes expresan la dispersión en las diferentes ramas de todos los estudios Fase III

ND: No disponible

Bernstein y col.²⁵: No utiliza una vía aprobada de administración aprobada

ramas, hasta casi el doble en SIRIUS (38 a 41%)^{18,26}. Se observa exposición intermedia en los estudios de reslizumab (12-15%), benralizumab (20% en promedio) y dupilumab (de 16 a 23%)^{24, 25, 27-31, 34}. La carga tabáquica fue menor a 5 paquetes-año en los fumadores actuales (dupilumab y benralizumab)^{24, 30-31, 34}.

Rinitis alérgica

La prevalencia fue muy alta en todos los estudios entre 46-59% en mepolizumab y benralizumab^{23, 26, 30-33}.

Poliposis nasal

Hay mucha heterogeneidad en la prevalencia de poliposis nasal en los estudios fase III de los nuevos biológicos. La prevalencia es baja en las diferentes ramas del estudio DREAM (7-14%), CALIMA (6-17%) y reslizumab (estudio de Bernstein y col. 11-17%), intermedia en MUSCA (17-21%), SIROCCO (9-24%) y QUEST (23-24.9%), y más alta en reslizumab (estudio de Castro y col. 50%), y VENTURE (32-34%)^{24-27, 30-32, 34}. La poliposis nasal está entre los factores predictivos para la respuesta a los inhibidores de interleuquinas 5, 4 y 13^{7, 44, 45}. Además están ya finalizados los desarrollos clínicos y aprobadas

regulatoriamente por FDA y EMEA para tratamiento de la poliposis nasal del dupilumab, omalizumab, mepolizumab⁴⁵⁻⁴⁷.

Sobrepeso

En general en todos los estudios fase III de todas las moléculas se observa sobrepeso con índice peso/talla entre 27,4 y 29,9^{18, 23-27, 29-34}. Con reslizumab en el estudio de Corren y col. se observó índices peso/talla entre 31 y 32²⁸.

4. Definición de exacerbación severa o clínicamente significativa de asma

4.a. Como criterio de inclusión

Los nuevos biológicos determinaron criterios similares para definir a la cantidad y definición de exacerbaciones severas en el año previo al enrolamiento. En los estudios fase III de mepolizumab DREAM, MENSA y SIRIUS, se usaron similares criterios de enrolamiento: dos o más exacerbaciones severas en el año previo que requirieran de CS^{18, 26, 33}. En el otro estudio fase III, MUSCA, los pacientes que estaba con CS de mantenimiento, requirieron dos o más veces de incremento de la dosis de la medicación controladora³¹. En los estudios fase III con benralizumab SIROCCO y CALIMA, se usaron los mismos criterios de inclusión con respecto a las exacerbaciones: dos documentadas en el año previo, tratadas con CS o aumento temporario en comparación al de base en el año previo^{30, 31}. En el estudio ZONDA (asma grave corticoideo-dependiente), se definió exacerbación de asma como el empeoramiento temporario determinado por el aumento transitorio de la dosis de CS por lo menos por tres días para controlar los síntomas, visita a emergencias, con el agregado a la medicación de mantenimiento, u hospitalización por asma²³. En uno de los tres estudios fase III de reslizumab, Bjermer y col., la exacerbación fue definida como una de los siguientes criterios: reducción mayor o igual al 20% del volumen espiratorio forzado del primer segundo (FEV₁), una hospitalización debido a asma, tratamiento en emergencias, o uso de CS por igual o mayor a 3 días²⁹. En uno de los dos estudios de Bernstein y col. se consideró similares criterios excepto no se tuvo en cuenta el FEV₁²⁵. En los otros estudios fase III, las exacerbaciones no fueron tenidas en cuenta como criterio de inclusión, aunque si como variable de impacto como veremos más adelante²⁷⁻²⁸. En el estudio fase III de dupilumab QUEST se definió como la que lleva a hospitalización, visita a emergencias o tratamiento con CS por tres días o más³⁴. En el estudio VENTURE en asma corticoideo-dependiente, se agrega en la definición la duplicación de la dosis de CS de mantenimiento por más de tres días²⁴.

4.b. Como definición de impacto

Los nuevos biológicos determinaron similares definiciones para las exacerbaciones severas o clínicamente significativas como objetivo primario y detallaron a las exacerbaciones moderadas como objetivos secundarios de eficacia o seguridad.

Mepolizumab

Se usó una definición similar de exacerbaciones clínicamente significativas en los estudios Fase III^{18, 26, 32-33}. En DREAM, se definió una exacerbación clínicamente significativa a aquella que requiriera el uso de CS por tres o más días, visitas a emergencias u hospitalización; disminución de pico flujo espiratorio por debajo de su límite inferior normal; 50% incremento de medicación rescate por 2-3 días consecutivos; aumento de la frecuencia de despertares nocturnos 2 de 3 noches consecutivas; escala de síntomas de asma de 5 puntos en dos de tres días consecutivos²⁷. Para pacientes con corticoideoterapia crónica, se la definió como la duplicación de la dosis de mantenimiento por lo menos 3 días¹⁸. Pero tanto en MENSA como en SIRIUS esta consideración no fue tenida en cuenta y se determinó el 50% de aumento de medicación de rescate por 2-3 días consecutivos^{17, 32}. En el estudio MUSCA se usaron criterios similares a MENSA, pero se agregó que se enrolaría con una sólo dosis intramuscular de CS, aunque también se evaluaron como objetivos secundarios exacerbaciones moderadas en todos los estudios^{26, 32-33}.

Benralizumab

En los estudios fase III, SIROCCO y CALIMA se definió como objetivo primario a la exacerbación asmática como el deterioro del asma que lleva a uso de CS, o cambios temporarios del tratamiento de CS por tres días o más, o una sola inyección de CS, u hospitalización (> 24 h), o visita a emergencias (< 24 h) que requiera de uso de CS³⁰⁻³¹. En ambos estudios se evaluaron como objetivos secundarios las exacerbaciones moderadas³⁰⁻³¹. En el estudio fase III ZONDA, se definió como objetivo primario a la exacerbación asmática como el deterioro del asma que lleva a cambios del tratamiento temporario de CS por tres días o más, u hospitalización o visita a emergencias que requiera de uso de CS²³.

Reslizumab

En los dos de los estudios fase III, la definición de exacerbación clínicamente significativa (severa) fue homogénea e incluía empeoramiento del asma que resulta en el uso de CS que no los recibían, o incremento de dos o más veces de los corticoides inhalado o CS en tres o más días, o la necesidad de tratamiento en emergencia (visitas a guardias, hospitalizaciones, o visitas no programadas en consultorio ambulatorio para tratar la urgencia)²⁷⁻²⁸. Se tiene que demostrar descenso del FEV₁ de 20% o más con respecto al basal, reducción del pico flujo espiratorio de 30% o más con respecto al basal por 2 días consecutivos, o peoría de los síntomas evaluados por un médico²⁷⁻²⁸.

Dupilumab

En el estudio VENTURE se definió como objetivo secundario a la exacerbación grave como el deterioro del asma que lleva a cambios del tratamiento por tres días o más días, o doble dosis de CS de mantenimiento, u hospitalización o visita a emergencias que requiera de uso de CS²⁴. En el estudio QUEST se definió como objetivo primario a la exacerbación grave como el deterioro del asma que lleva a cambios del tratamiento por tres días o más días, u hospitalización o visita a emergencias que requiera de uso de CS³⁴.

5. Eosinofilia como criterio de inclusión

El eosinófilo como célula está involucrado en complejas funciones de la inmunidad innata y adaptativa a infecciones (bacterias, virus, hongos y parásitos), e involucrado en la patogénesis de neoplasias y enfermedades alérgicas⁴⁸. Es una célula multifuncional que interactúa con variadas células (linfocitos TH0, basófilos, endoteliales, macrófagos, plaquetas, fibroblastos y mastocitos), liberando moléculas y mediadores variados, con propiedades pro-inflamatorias, citotóxicas, quimioatrativas, pro-adherentes, regulación de la permeabilidad vascular y broncoconstrictoras⁴⁸⁻⁵⁰.

El patrón oro para el diagnóstico de asma eosinofílico es la biopsia bronquial o la eosinofilia en esputo determinado por el método del esputo inducido⁶⁻⁸. Sin embargo por estar tan alejados de la vida real y práctica clínica cotidiana, y requerir de un entrenamiento especial, la eosinofilia periférica ha surgido como un biomacador subrogado útil y con predicción superior a otros biomarcadores^{6-8,48}. La eosinofilia periférica tiene buena especificidad para determinar la eosinofilia en la vía aérea histológica^{5-8,43}. Existen diferentes criterios usados en el punto de corte para considerar los valores normales de eosinófilos en sangre y a partir de que umbral se debe considerar eosinofilia. Las guías GINA y GEMA recomiendan puntos de corte mayor a 150 eosinófilos/uL en valores absolutos o mayor a 3% en valor relativo para considerar eosinofilia^{6,7}. Recientemente el estudio austríaco sobre más de 30.000 personas consideran para el hombre un valor superior normal de hasta 100 y 120 en las mujeres⁵¹.

Mepolizumab

En los estudios fase III (MUSCA, MENSA y SIRIUS), en la visita de enrolamiento se definió un valor basal mayor o igual a 150 células/ul, o mayor o igual a 300 células/ul en el año previo^{18,32,33}. En DREAM, el otros estudio Fase III, se definió en el año previo, más de 3% de eosinofilia, o más de 300/uL, o más de 50 partes por millón de óxido nítrico en aire espirado²⁶.

Benralizumab

En sus estudios fase III, se definieron diferentes criterios para considerar la eosinofilia. En el estudio

ZONDA (los pacientes venían recibiendo corticoides orales) se tomó un valor basal mayor o igual a 150 células/ μL ²³. En los estudios SIROCCO y CALIMA, se randomizaron por estratificación 2: 1 por eosinofilia igual o mayor a 300 cel / μL y menor a 300 cel / μL en laboratorios locales³⁰⁻³¹.

Reslizumab

Es la molécula que sus estudios fase III, definió puntos de corte para la eosinofilia más altos (>400 células/ μL)^{27, 29}. Corren y col. estudiaron a una población asmática independientemente de su fenotipo. Se determinó la eficacia en un análisis post-hoc tomando como punto de corte de 400 eosinófilos²⁸. Bernstein y col. (vía de administración subcutánea no aprobada) definieron una randomización estratificada donde hasta el 30% de los pacientes enrolado debían tener entre 300 y 400 eosinófilos y el resto más de 400/uL²⁵.

Dupilumab

En los dos estudios fase III VENTURE y QUEST los pacientes fueron enrolados sin tener en cuenta el valor basal de eosinófilos^{24,34}.

Variabilidad y otras causas de eosinofilia

El eosinófilo como célula está sujeto en su determinación hematológica a múltiples factores que determinan su variabilidad importante⁵²⁻⁵³. Los posibles factores que pueden afectarla se resumen en la **Tabla 3**. Debido a la gran variabilidad intra-individual, la guía GEMA sugiere determinar en tres ocasiones (una de ellas durante una exacerbación de asma) para certificar la eosinofilia, y la guía GINA hasta en tres ocasiones, y en los pacientes corticoideo-dependientes tomar los valores históricos previo al tratamiento^{6, 7}. Existe un ritmo circadiano del conteo de eosinófilos en sangre⁵²⁻⁵³. Es máximo a la medianoche y el valle es al mediodía (inversa del cortisol plasmático). La técnica “patrón oro” para la determinación es la manual. Si el procesamiento es superior a las tres horas, el recuento puede ser menor al verdadero. También el ejercicio en las dos horas previas y la ingesta de una comida liviana en las cuatro horas previas puede reducir hasta un 25% el conteo de eosinófilos⁵²⁻⁵³. El tratamiento previo de hasta cuatro semanas de corticoides sistémicos puede reducir su recuento⁵²⁻⁵³.

Antes de adjudicar la eosinofilia a un fenotipo de asma grave T2 alto, se deben estudiar exhaustivamente y descartar otras causas de eosinofilia según se resume en la **Tabla 4**^{50, 54, 55}. Más de cuarenta drogas han sido denunciadas por generar eosinofilia⁵⁵. En algunas regiones del mundo con alta prevalencia de parasitosis se debe considerar su diagnóstico diferencial antes de adjudicarlo a un fenotipo de asma grave⁵.

6. Adherencia y su impacto en diferentes variables en las ramas placebo

La palabra placebo deriva del verbo latín *placere*, que significa *complacer*⁵⁶. En la Edad Media se usó para nombrar a las mujeres pagas que lloraban en los funerales. La Real Academia Española la define como la “*Sustancia que, careciendo por sí misma de acción terapéutica, produce algún efecto curativo*”

TABLA 3. Factores que afectan la variabilidad en la determinación de eosinófilos en sangre^{52, 53}

Variabilidad intraindividual entre 17-396%
Técnicas de medición: manual o automatizada
Tiempo de análisis de la muestra
Ritmo circadiano
Comidas previas y tiempo de ayuno
Ejercicio
Corticoideo-terapia sistémica previa

TABLA 4. Causas de eosinofilia^{48, 54, 55}

Asma bronquial
Rinitis alérgica
Poliposis nasal/sinusitis alérgica
Granulomatosis eosinofílica
Síndrome hipereosinofílico
Eosinofilia pulmonar aguda y crónica (Carrington)
Aspergilosis broncopulmonar alérgica
Parasitosis pulmonar (Sind. Loeffler) : Ascaris lumbricaris, especies Anchylostomas, especies Toxocara, Strongiloides stercorarius, Necator americanus, Entamoeba histolytica, Fasciola hepatica y Filariasis tropical (Wuchereria bancrofti y Brugia malayi)
Drogas: nitrofurantoina, AAS, bleomicina, carbamazepina, clorpropamida, sales de oro, Imipramina, metotrexate, naproxene, penicilinas, sulfonamidas, isoniazida, PAS, indometacina, sertralina, progesterona, antiTNFalfa, L-triptofano y tetraciclinas

en el enfermo, si este la recibe convencido de que esa sustancia posee realmente tal acción”⁵⁷. Su uso ha sido aplicado por la medicina china, hindú, sumeria, asiria y babilonia. Se lo nombra en el Papiro egipcio Ebers y en el *Corpus Hipocrático*, y fue utilizado por Galeno⁵⁶. En investigación clínica, Lilienfeld lo aplicó por primera vez en un estudio en tuberculosis investigando el sanocrysin con agua destilada⁵⁶. Desde 1964, su uso ha sido regulado por la Declaración de Helsinki de Investigación Clínica en seres humanos. El uso de placebo es entendido en los estudios de fase III de los nuevos biológicos como rama comparadora donde se agrega una sustancia inerte similar a la medicación activa “add-on” a la medicación preventiva de base en comparación con la rama intervención de la droga en estudio “add-on” a la medicación preventiva. Se asume que las diferencias encontradas entre ambas ramas estarán vinculadas a la droga experimental, dado que reciben similar combinación de controladores del asma⁵⁸. Hay que evaluar si los cambios determinados en las variables de impacto además de tener significancia estadística, cumplen con las diferencias clínicas mínimamente significativas (DCMS) que son las que tienen para el paciente significancia clínica real⁵⁹. Un factor común a casi todos los estudios del desarrollo clínicos de los nuevos biológicos, es la observación de un “efecto Estudio clínico” en las ramas placebo y su impacto en la reducción de las exacerbaciones severas, mejoría del FEV₁, control del asma y calidad de vida. Es llamativo en los tres estudios que investigan en pacientes corticoideo-dependientes (SIRIUS, ZONDA y VENTURE), como se consiguen llamativas reducciones de los CS e incluso suspensiones totales^{18, 23, 24}. Las razones hipotéticas de este resultado se podrían fundamentar en que los pacientes ingresados a los estudios estaban probablemente sub-tratados o mal adherentes, con mal control del asma, y lo que se observó en el estudio, al mejorar la adherencia al tratamiento, normatizado su tratamiento y debidamente seguidos, el asma se controló, y el impacto arriba detallado. Es muy reconocido que la falta de adherencia es muy frecuente entre los pacientes con asma bronquial, y de múltiples causas. La falta de adherencia ha sido informada entre el 30-70% de los pacientes. Los factores psicosociales del paciente, inherentes a la propia enfermedad, de la relación médico-paciente hasta el acceso a los medicamentos han sido ampliamente determinados en los estudios. En las varias definiciones de “asma mal controlada”, el chequear los problemas de adherencia y actuar sobre ella, antes de caratular un paciente como asma grave, es un paso obligatorio en las recomendaciones de las diferentes guías internacionales y nacionales. Es de suponer que los pacientes enrolados en los estudios clínicos también la hayan observado. Pero por protocolo, en los estudios clínicos se requieren garantizar una adherencia al tratamiento mayor al 80% de los días, y esto se logra no sólo con el auto-reporte del paciente de toma de la medicación, sino con el conteo de dosis de las drogas en estudio y dispositivos electrónicos de dosis en cada visita, o telemedicina. Por lo tanto, es probable que el mejor control del asma se logre en estos pacientes sólo por mejorar la adherencia. Se podría suponer que este “efecto protocolo” sobre la adherencia se daría por igual en las ramas placebo o control y en las ramas de investigación, con lo cual se igualaría este efecto, y no intervendría en la observación de diferencias en el impacto de las variables de observación de resultados⁶⁰.

A continuación, se revisan los principales impactos de la mejoría de la adherencia en las diferentes variables en las ramas placebo de los estudios clínicos citados.

6.a. Impacto de la adherencia sobre exacerbaciones severas (Tabla 5)

En la mayor parte de los estudios el objetivo primario de impacto fue la tasa de exacerbaciones. Bonini y col. consideraron que una diferencia mínima clínicamente significativa (DMCS) para esta variable es una sola exacerbación severa y reducción del 20-40% en valor relativo⁵⁹. El impacto de la adherencia en las ramas placebo para los estudios de mepolizumab se observa en el estudio DREAM (35% de reducción, año previo 3,7 exacerbaciones (3,8) y al año 2,4 (0-11)); en el estudio MENSA (reducción de 51%, en el año previo exacerbaciones 3,6 ± 2,8; al año 1,75); en el estudio MUSCA (reducción de 55,1%, en el año previo 2,7 ± 1,5; al año 1,21) y en el estudio SIRIUS (reducción de 26,8%, en el año previo de 2,9 exacerbaciones ± 2,8; al año 2,12)^{18,26,32-33}. En los estudios con benralizumab se observó el impacto de la adherencia en las ramas placebo con reducción de las exacerbaciones severas: SIROCCO 55,6% y 59,6% respectivamente (con eosinófilos > 300: en el año previo de 3 (1-8) al año a 1,33 (1,12-1,58) y de 1,21 (0,96-1,52) con eosinófilos < 300). En CALIMA se observó reducción de 65,5% (en el año previo de 2,7 (1-6) al año a 0,93 (0,77-1,12) y en ZONDA se redujo 26,8% (en el año previo de 2,5 ± 1,8 al año a 1,83 en ambas dosificaciones)^{23, 30, 31}. En el estudio de Castro y col. se observó una reducción vinculada probablemente a mayor adherencia de 10% (en el año previo 2,1 ± 2,3 al año 1,81)²⁷. Con dupilumab se observó una reducción del 40% en el estudio QUEST (en el año previo 2,07 ± 1,58 a 0,87 y 2,31 ± 2,07 a 0,97) (Tabla 5)³⁴.

El impacto de mejor adherencia se observó en todos los estudios clínicos en las ramas placebo, pero menos evidentes en los estudios de asma grave corticoideo-dependientes debido probablemente al efecto prolongado antiinflamatorio de los corticoides sistémicos.

TABLA 5. Impacto de la adherencia sobre la tasa de exacerbaciones severas en las ramas placebo

	Mepolizumab	Benralizumab	Reslizumab	Dupilumab
DREAM ²⁶	-35%			
MENSA ³³	-51%			
MUSCA ³²	-55,1%			
SIRIUS* ¹⁸	-26,8%			
SIROCCO ³⁰		Se analizó en dos grupos: > 300 eo: -55,6% < 300 eo: -59,6%		
CALIMA ³¹		-65,6%		
ZONDA* ²³		-26,8%		
Castro y col. ²⁷			-10%	
QUEST ³⁴				-40%

En todos los estudios fueron objetivos primarios a excepción del estudio MUSCA, SIRIUS y ZONDA^{18, 23, 32}

*Sobre población corticoideo-dependiente

Eo: eosinófilos (cel/ul)

6.b. Impacto de la adherencia sobre FEV₁ pre-broncodilatador (Tabla 6)

En la mayoría de los estudios la evaluación de la función pulmonar fue considerada como objetivo secundario, excepto en el desarrollo de reslizumab^{25, 27-29}. El tiempo de evaluación del objetivo primario difirió en cada estudio (16 a 24 semanas en general). Bonini y col. consideraron que una DMCS para esta variable es mejoría de 100 ml en valor absoluto y 15% para estudios cortos y 20% para estudios prolongados en valor relativo⁵⁹. En general, el impacto de la adherencia fue mejorías menores al 20% en las ramas placebo de los estudios clínicos (Tabla 6).

El impacto de la adherencia en las ramas placebo de los estudios de mepolizumab se observó con mejorías del FEV₁ prebroncodilatador en DREAM 60 ml, MENSA 86 ml y MUSCA 56 ml^{26, 32, 33}. Con benralizumab se observaron mejorías en SIROCCO de + 239 ml con eosinófilos > 300 y 145 ml con eosinófilos <300, y en CALIMA en el grupo > 300 eosinófilos +215 ml y +156 ml en la rama <300 eosinófilos^{30, 31}. Con reslizumab se observaron en las ramas placebo mejorías a las 16 semanas de 120 ml a 230 ml^{25, 27-29}. Con dupilumab se observó mejorías vinculadas a mejor adherencia en el estudio VENTURE de 180 ml a 210 ml a la semana 24 (Tabla 6)²⁴.

TABLA 6. Impacto de la adherencia sobre el FEV1 prebroncodilatador en las ramas placebo

	Mepolizumab	Benralizumab	Reslizumab	Dupilumab
DREAM ²⁶	+60 ml (sem. 52)			
MENSA ³³	+86 ml (sem. 32)			
MUSCA ³²	+56 ml (sem.24)			
SIROCCO ³⁰		48 sem: Se analizó en dos grupos: > 300 eo: +239 ml < 300 eo: +145 ml		
CALIMA ³²		56 sem: Se analizó en dos grupos: > 300 eo: +215 ml < 300 eo: +156 ml		
			Corren y col ²⁸ : +187 (sem. 16) Castro y col ²⁷ . (sem 16): +110ml y + 120 ml (52 sem) Bjermer y col. ²⁹ : +126 ml (16 sem)	
QUEST ³⁴				+180-210 ml (12 sem.)
VENTURE ²⁴				+180-210 ml (sem.24)

En todos los estudios fueron objetivos secundarios a excepción del estudio de Corren y col. y Bjermer y col.^{28, 29}

Eo: eosinófilos (cel/ul)

Sem: semana

6.c. Impacto de la adherencia sobre el uso de corticoides sistémicos (Tabla 7)

El impacto de la adherencia en las ramas placebo en los cuatro estudios que se detallan a continuación en pacientes con asma grave corticoideo dependientes, fue evaluada la reducción de corticoides sistémicos especialmente como objetivos primarios (Tabla 7).

TABLA 7. Impacto de la adherencia sobre la reducción de los corticoides sistémicos en las ramas placebo

	Mepolizumab	Benralizumab	Reslizumab	Dupilumab
Estudio clínico	SIRIUS ¹⁸	ZONDA ²³	Bernstein y col. ²⁵	VENTURE ²⁴
Redujeron dosis	44%	25%	46%	41,9%
Redujeron el 50% dosis	75%	69%	35%	50%
Suspendieron el CS	8%	19%	22%	25%

CS: Corticosteroides sistémicos

Todos los estudios fueron objetivos primarios.

Bernstein y col.²⁶: No utiliza una vía aprobada de administración aprobada

SIRIUS: Del total que redujeron la dosis (44%), $\frac{3}{4}$ partes lo hizo más de 50% las dosis de CS. 8% de los pacientes con placebo suspendieron los CS a la semana 24¹⁸.

ZONDA: reducción con placebo 25% promedio a la semana 24, 69% de los pacientes redujeron más del 50% la dosis de CS. 19% pacientes con placebo suspendieron totalmente los CS²³.

Bernstein y col. informaron en dos estudios la reducción con placebo fue 46% a la semana 16 y discontinuación 22%. 35% de los pacientes redujeron 50% de la dosis. Independientemente de la cantidad de eosinófilos²⁵.

VENTURE: la reducción con placebo fue $41,9 \pm 4,6\%$ a la semana 24 y discontinuación 25%. 50% de los pacientes redujeron 50% de la dosis. Independientemente de la cantidad de eosinófilos²⁴.

El impacto de la adherencia es muy importante en la reducción a lo largo de todas las moléculas de las dosis promedio y una significativa reducción definitiva de los CO en los estudios de asma grave corticoideo-dependientes.

6.d. Impacto la adherencia sobre calidad de vida (Tabla 8)

Se consideraron diferentes herramientas que evalúan la calidad de vida en asma en el desarrollo de los diferentes programas de estudios clínicos como el AQLQ y el SGRQ. El uso de SGRQ es tardío y se hizo cuando se advirtió que era más sensible⁶⁰. Bonini y col. consideraron que una DMCS para esta variable es una reducción de 4 puntos en el Cuestionario de Calidad de Vida de St. George (SGRQ) y mejoría de 0.5 puntos en el Cuestionario de Calidad de Vida en Asma (AQLQ)⁵⁹. El impacto de la adherencia observó una significativa mejoría de la calidad de vida por arriba del umbral de DMCS a lo largo de todos los estudios clínico fase III.

El impacto de la adherencia sobre la calidad de vida evaluando las ramas placebo con mepolizumab, se observó en MUSCA como objetivo primario, una reducción de 7,9 puntos en el SGRQ³². Como objetivos secundarios se observó en SIRIUS reducción de 5,2 puntos y 9 puntos en MENSA del SGRQ^{18, 32, 33}. La adherencia en los estudios con benralizumab se observaron en las ramas placebo de CALIMA (con eosinófilos > 300 cel/ul) +1,31 puntos del AQLQ y en SIROCCO +1,26, ambos como objetivos secundarios. En los grupos < 300 eosinófilos no fue informada la calidad de vida en ambos estudios³⁹⁻³¹. Con reslizumab se observó el beneficio de la mayor adherencia mejoría de +0,77 puntos en el AQLQ (objetivo secundario) a +1,06 puntos (estudio de Bernstein y col.)²⁵. Con dupilumab la tasa de respuesta de la variable secundaria AQLQ se analizó a las 24 semanas (VENTURE) y a las 52 semanas (QUEST)^{24, 34}. La tasa de pacientes que responden al tratamiento se definió como una mejora en la puntuación de 0,5 o más puntos (rango 1-7 para AQLQ). Se observó mejoría en AQLQ a partir de la semana 2 y se mantuvieron durante 52 semanas en el estudio QUEST³⁴. Se observaron resultados similares en VENTURE²⁵. El impacto fue similar en los que tenían recuento de más de 150 eosinófilos como en los de más 300 (Tabla 8)²⁴.

TABLA 8. Impacto de la adherencia sobre la calidad de vida en las ramas placebo

	Mepolizumab	Benralizumab	Reslizumab	Dupilumab
MUSCA ³²	SGRQ -7,9			
MENSA ³³	SGRQ -9			
DREAM ²⁶	SGRQ -5,2			
CALIMA ³¹		Subgrupo: > 300 eo: AQLQ +1,31		
SIROCCO ³⁰		Subgrupo > 300 eo: AQLQ +1,26		
			Castro y col. ²⁷ AQLQ: +0,87 Bjerner y col. ²⁹ : AQLQ +0,77	
QUEST ³⁴				AQLQ -0,01 a 0,03

SGRQ: Cuestionario de St George Respiratory Questionnaire

AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire

En todos los estudios fueron objetivos secundarios a excepción del estudio MUSCA³²

Eo: eosinófilos (cel/ul)

6.e. Impacto de la adherencia sobre control del asma (Tabla 9)

En todos los estudios clínicos se lo consideró al control del asma como objetivo secundario. Se usaron diferentes versiones del Cuestionario de Control del Asma (ACQ). Bonini y col. consideraron que una DMCS para esta variable es la reducción de 0,5 puntos en la escala del Cuestionario de Control del Asma (ACQ)⁵⁹. La adherencia generó una significativa mejoría del control del asma por arriba del umbral de DMCS a lo largo de todos los estudios fase III.

El impacto de la adherencia en las ramas placebo de los estudios clínicos MENSA y MUSCA con mepolizumab se observó una reducción de -0,5 y -0,4 respectivamente^{32, 33}. En MUSCA 42% de los pacientes mejoraron significativamente el control del asma en la rama placebo³². En DREAM se observó una reducción del ACQ de -0,59 por mejor adherencia²⁶. Con benralizumab, se observaron en las ramas placebo de CALIMA en el grupo > 300 eosinófilo, reducción del ACQ de -1,19 y en el grupo de < 300 eosinófilos de -0,89³¹. Con reslizumab, se observaron en las ramas placebo reducciones de -0,56 a -1,14 del ACQ^{25, 27-29}. Con dupilumab, la tasa de respuesta del ACQ-5 se analizó a las 24 semanas (VENTURE) y a las 52 semanas (QUEST)^{24, 34}. Se observaron mejoras en ACQ-5 a partir de la semana 2 y se mantuvieron 52 semanas en el estudio QUEST³⁴. Se observó resultados similares en VENTURE²⁴. El impacto fue similar en los que tenían recuento de más de 150 eosinófilos como en los mayores a 300 (Tabla 9).

Conclusiones

Se ha analizado críticamente algunas de los criterios metodológicos de los estudios fase III de desarrollo clínico de los nuevos biológicos para tratar el asma moderada y grave T2 alto. La heterogeneidad de las poblaciones incluidas determina que no necesariamente las muestras poblacionales de asma moderado y grave hayan sido iguales entre los estudios, más allá que se han usado diferentes vías de administración, posología y dosis en algunos estudios clínicos fase III a las autorizadas posteriormente para su comercialización. No es recomendable por lo tanto establecer comparaciones entre las moléculas respecto a la eficacia y seguridad, ya que se han usado definiciones diversas en los criterios de inclusión en cuanto a intensidad del tratamiento preventivo (dos o más controladores), y en las definiciones de exacerbaciones moderadas y severas⁶¹⁻⁷². Por otra parte, no queda claro si los diversos factores que afectan la etiología y el conteo de eosinófilos, han sido profundamente evaluados, sabiendo del sesgo

TABLA 9. Impacto de la adherencia sobre el control del asma en las ramas placebo

	Mepolizumab	Benralizumab	Reslizumab	Dupilumab
MUSCA ³²	ACQ 5 -0,04			
MENSA ³³	ACQ 5 -0,5			
DREAM ²⁶	ACQ 6-0,59			
CALIMA ³¹		Se analizó en dos grupos: > 300 eo: ACQ 6 -1,19 < 300 eo: ACQ 6 -0,89		
SIROCCO ³⁰		Se analizó en dos grupos: >300 eo: ACQ 6 -1,17 < 300 eo:ACQ 6 -0,89		
			Corren y col. ²⁸ : ACQ-7: - 0,64 Castro y col. ²⁷ : ACQ-7: -0,77 Bjermer y col. ²⁹ : ACQ5-0,56 a -1,14	
QUEST ³⁴				ACQ 5 (52 sem) -1,15 a -1,3

ACQ: Asthma Control Questionnaire
En todos los estudios fueron objetivos secundarios.
Eo: eosinófilos (cel/ul)

que ello implica en la inclusión de pacientes a estos estudios. A pesar de ello, numerosos estudios de análisis en red indirectos han sido publicados para establecer comparaciones entre las moléculas, pero deben ser tenidos en cuenta las consideraciones revisadas en este artículo⁶¹⁻⁷².

En las ramas placebo de los estudios fase III, se ha demostrado el impacto real de la adherencia. La adherencia e intensidad del tratamiento preventivo en la vida real, es pobre, y que el estudio clínico al permitir al paciente el acceso total a la medicación preventiva diaria y en forma controlada, la mejora. Al mejorar la adherencia se ha conseguido mejor control del asma, mejor calidad de vida, una reducción significativa de las exacerbaciones severas y llamativa disminución de la cantidad de CS, por encima de la DMCS. Acreditar una buena adherencia siempre es el primer paso en un paciente con mal control del asma, y mejorarla, resulta en un impacto beneficioso en la calidad de vida y control del asma, reducción de exacerbaciones y consumo de corticoides sistémicos además de ahorrar recursos al sistema de salud.

Conflicto de intereses: Dr. Martin Sívori ha participado en conferencias y programas de educación médica continua en asma para Astra Zéneca, Novartis y Glaxo SmithKline.

Dr. Daniel Pascansky ha participado en conferencias, asesoramiento para Asma en Astra Zeneca, Glaxo SmithKline, Boehringer Ingelheim, Elea, Casasco, así como programas de educación médica continua en asma para Novartis.

Bibliografía

1. Reddel HK, Boulet LP. Global Initiative for Asthma .GINA Update 2020. Acceso el 2 de Marzo de 2021 en www.ginasthma.org
2. Forno E, Gogna M, Cepeda A, et al. Asthma in Latin America. *Thorax* 2015; 70: 898-905.
3. Arias S, Neffen H, Bossio JC, et al. Prevalence and features of asthma in Young adults in urban areas of Argentina. *Arch Bronconeumol* 2018; 54: 134-9.

4. Colodenco D, Neffen H, Baena-Cagnani C, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del asma de difícil control (ADC). *Rev Arg Med Respir* 2006; 15-36.
5. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2020; 55: **OJO FALTA PAGINA!!!!**
6. Alobid I, Alvarez Rodriguez C, Blanco Aparicio M, et al. GEMA 5.0. Guía Española para el manejo del asma. Acceso el 2 de Marzo de 2021 en www.gema.com
7. Global Initiative for Asthma. Difficult to treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients: Diagnosis and Treatment Version 2. 2019. Acceso el 2 de Marzo de 2021 en www.ginasthma.org
8. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Identification of asthma phenotypes using a clustering analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 315-23.
9. Wenzel S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012; 18: 716-25.
10. Agache IO. From phenotypes to endotypes to asthma treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 249-56.
11. Fitzpatrick AM, Moore WC. Severe asthma phenotypes - how should they guide evaluation and treatment? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 901-8.
12. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, et al; U-BIOPRED Study Group. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J* 2015; 46(5): 1308-21.
13. Kuo CS, Pavlidis S, Loza M, Baribaud F, Rowe A, Pandis I, et al; U-BIOPRED Study Group. T-helper cell type 2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in U-BIOPRED. *Eur Respir J* 2017; 49: 1602135.
14. Xolair [omalizumab] full prescribing information. July 2008. Acceso el 2 de Marzo de 2021 en www.xolair.com/prescribing_information.html.
15. Manka LA, Weschler ME. Selecting the right biologic for your patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121 : 406-13.
16. Walsh GM. Recent developments in the use of biologics targeting IL-5, IL-4or IL-13 in severe refractory asthma. *Expert Rev Respir Med* 2018; 12: 957-63.
17. Busse WW. Biological treatments for severe asthma : a major advance in asthma care. *Aller Inter* 2019; 68: 154-66.
18. Bel EH, Wenzel S, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1189-97.
19. Marfone G, Spadaro G, Braile M, et al. Tezepelumab: a novel biological therapy for the treatment of severe uncontrolled asthma. *Exp Op Invest Drugs* 2019; 28: 931-40.
20. Menzies-Gow A, Colice G, Griffiths JM, et al. NAVIGATOR: a phase 3 multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Research* 2020; 21: 266.
21. MenziesGow A, Ponnarambil S, Downie J, et al. DESTINATION: a phase 3, multicentre, randomized, doubleblind, placebocontrolled, parallelgroup trial to evaluate the longterm safety and tolerability of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma *Respir Research* 2020; 21: 279
22. Wechsler ME, Colice G, Griffiths JM, et al. SOURCE: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in reducing oral corticosteroid use in adults with oral corticosteroid dependent asthma. *Respir Research* 2020; 21: 264.
23. Parameswaran N, Wenzel, Rabe K, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med* 2017; 376: 2448-58.
24. Rabe K, Parameswaran N, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2475-85.
25. Bernstein JA, Virchow JC, Murphy K, et al. Effect of fixed-dose subcutaneous reslizumab on asthma exacerbations in patients with severe uncontrolled asthma and corticosteroid sparing in patients with oral corticosteroid-dependent asthma: results from two phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med* 2020
26. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651-59.
27. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 355–66.
28. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest* 2016; 150: 799-810.
29. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest* 2016; 150: 789-98.
30. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chaney P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2115-27.
31. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2128-41.

32. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 390–400.
33. 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: 1198-208.
34. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate to severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2486-96.
35. Guyer AC, Long AA. Long-acting anticholinergics in the treatment of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 392-8.
36. Wessler I, Kirkpatrick CJ. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Brit J Pharmacol* 2008; 154: 1558-71.
37. Halpin D. Tiotropium in asthma: what is the evidence and how does it fit in? *World Allergy Org J* 2016; 9: 29.
38. Kerstjens HAM, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1198-207.
39. Lee LA, Bailes Z, Barnes N, et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 69-84.
40. Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, et al. Once-daily, single-inhaler mometasone–indacaterol– glycopyrronium versus mometasone–indacaterol or twice-daily fluticasone–salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 1000-12.
41. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet* 2019; 394: 1737–49.
42. Gessner C, Kornmann O, Maspero J, et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). *Respir Med* 2020; 170: 106021.
43. British Thoracic Society. Sign 158: British Guideline on the management of asthma. 2019.
44. FitzGerald JM, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 51-4.
45. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *The Lancet* 2019; 394: 1638-50.
46. Harrison TW, Chanez P, Menzella F, et al. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:260-4.
47. Han JK, Bachert C, Fokkens W, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*; 2021;9:1141-53.
48. Cottin V. Eosinophilic Lung Diseases. *Clin Chest Med* 2016: 1-22.
49. Asano K, Ueki S, Tamari M, et al. Adult-onset eosinophilic airway diseases. *Allergy* 2020; 75: 3087-99.
50. Tefferi A. Blood eosinophilia: a new paradigm in disease, classification, diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 75-83.
51. Hartl S, Breyer MK, Burghuber OC, et al. Blood eosinophil count in the general population: typical values and potential confounders. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901874.
52. Gibson, PG. Variability of blood eosinophils as a biomarker in asthma and COPD. *Respirology* 2018 ; 23 : 12–3.
53. Rakowski E, Zhao S, Liu M, et al. Variability of blood eosinophils in patients in a clinic for severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2019; 49: 163-70.
54. Spector SL, Tan RA. Is a single blood eosinophil count a reliable marker for eosinophilic asthma? *J Asthma* 2012; 49: 607-10.
55. Camus P, The Drug-Induced Respiratory Disease Website. Acceso el 2 de Marzo de 2021 en www.pneumotox.com
56. Oken B. Placebo effects: clinical aspects and neurobiology. *Brain* 2008; 131: 2812-23.
57. Real Academia Española. Placebo. Acceso el 2 de Marzo de 2021 en www.dle.rae.es/placebo.
58. Moerman DE, Meaningful Placebos-Controlling the Uncontrollable. *New Engl J Med* 2011; 365: 171-2.
59. Bonini M, De Paolo M, Bagnasco D, et al. Minimal clinically important difference for asthma endpoints: an expert consensus report. *Eur Respir Rev* 2020; 29: 190137.
60. Costello RW, Cushen B. Looking back to go forward: adherence to inhaled therapy before biologic therapy in severe asthma. *Eur Respir J* 2020; 55: 20000954.
61. Bourdin A, Husereau D, Molinari N, et al. Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: a systematic review. *Eur Respir J* 2018; 52: 1801393.
62. Henriksen DP, Bodtger U, Sidenius K, et al. Efficacy adverse events and inter-drug comparisons of mepolizumab and reslizumab anti IL5 treatments of severe asthma: a systematic review. *Eur Clin Respir J* 2018; 5: 1536097.
63. Nachev Z, Kirschman A. Omalizumab versus mepolizumab as add-on therapy in asthma patients. *J Asthma* 2018; 55: 89-100.
64. Cockle SM, Styne G, Gunesoy NB, et al. Comparative effectiveness of mepolizumab and omalizumab in severe asthma: An indirect treatment comparison. *Respir Med* 2017; 123: 140-8.

65. Cabon Y, Molinari N, Marin G, et al. Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo controlled trials. *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 129-38.
66. Casale TB, Pacou M, Mesana L, Farge G, Sun SX, Castro M. Reslizumab Compared with Benralizumab in Patients with Eosinophilic Asthma: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 122-30.
67. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health* 2012; 15: 940-7.
68. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 683-91.
69. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 9: CD010834.
70. Agache I, Beltran J, Akdis C, et al. Efficacy and safety of treatment with biologics (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. *Allergy* 2020; 75: 1023-42.
71. Mager D, Apter AJ. Indirect treatment comparisons and biologics. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 84-6.
72. Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: systematic review and network meta-analysis. *Respiratory Research* 2019; 20: 179.