

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ FACULTAD DE MEDICINA  
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



# RESULTADOS CLÍNICOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE BENRALIZUMAB EN PACIENTES CON ASMA GRAVE MAYORES Y MENORES DE 70 AÑOS.

Estudio de resultados en salud de terapias dispensadas en la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos (ufpe).

**Autor:** Marina Martínez López

**Tutor:** Regina Ramón Sapena

**Cotutor:** Eusebi Chiner Vives

**Departamento y Área:** Neumología. Hospital Universitario Sant Joan d'Alacant

**Curso académico 2024 - 2025**

**Convocatoria de Febrero**

# ÍNDICE

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| 1. Resumen.....               |  |
| 2. Abstract. ....             |  |
| 3. Abreviaturas. ....         |  |
| 4. Introducción. ....         |  |
| 5. Hipótesis y objetivos..... |  |
| 6. Material y métodos.....    |  |
| 7. Resultados.....            |  |
| 8. Discusión.....             |  |
| 9. Conclusiones.....          |  |
| 10. Bibliografía.....         |  |
| 11. Anexo 1.....              |  |
| 12. Anexo 2.....              |  |



## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, dar las gracias a mi tutor Eusebi Chiner Vives, jefe del servicio de neumología de H.U de San't Joan d'Alacant, por el cariño y trato recibido, así como su excelente profesionalidad. Gracias, por empaparme de tu sabiduría y confiar en mí.

También, dar las gracias al servicio de Neumología de San Juan por darme la oportunidad de realizar este proyecto y a los pacientes por la participación en el estudio. Finalmente, quería dedicar mi TFG a las personas que me han acompañado en este largo camino, en especial a mis abuelos ya que sin apenas saber leer ni escribir me criaron en la cultura del esfuerzo y la humanidad, dos valores fundamentales en la profesión médica.



*“ Entonces llamaba a su nieta con una campanilla de plata que siempre llevaba consigo y Alba acudía corriendo, la abrazaba y la curaba con susurros de consuelo, pues ambas sabían, por experiencia, que lo único que quita el asma es el abrazo de un ser querido ”.*

***La casa de los espíritus. Isabel Allende.***

## 1. RESUMEN

### Introducción

Se conoce poco acerca de la efectividad y la respuesta clínica a benralizumab en pacientes con asma grave no controlado (AGNC) cuando inician su administración en edad avanzada.

### Material y métodos

Comparamos edad, IMC, género, fenotipo, comorbilidad, niveles de IgE y eosinófilos, grado de control (ACT), ingresos, visitas a urgencias, medicación de mantenimiento, poliposis, enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA), toma de esteroides, escala FEOS, miniAQLQ y EXACTO entre pacientes mayores o menores de 70 años, antes y después del tratamiento.

### Resultados

Del total de 101 pacientes con benralizumab, 19 (18.9%) tenían  $\geq 70$  años ( $78 \pm 5$  vs  $51 \pm 11$ ,  $p < 0.0001$ ). No existieron diferencias en género (mujeres 68% vs 64%) ni en IMC ( $27 \pm 4$  vs  $27 \pm 7$ ). Los pacientes mayores de 70 años presentaban más años de evolución del asma ( $55 \pm 25$  vs  $26 \pm 15$ ,  $p < 0.0001$ ), menor ACT ( $14.4 \pm 1.2$  vs  $16 \pm 2$ ,  $p < 0.01$ ), menos meses de tratamiento ( $9.5 \pm 7$  vs  $14 \pm 7$ ,  $p < 0.01$ ). No existieron diferencias en fenotipo, niveles de IgE ( $375 \pm 678$  vs  $293 \pm 625$ ) o eosinofilia ( $604 \pm 184$  vs  $713 \pm 474$ ). Existieron diferencias en función pulmonar (FEV1:  $1692 \pm 339$  ml vs  $2603 \pm 805$  ml,  $p < 0.0001$ ). Existieron diferencias en dermatitis atópica ( $p < 0.05$ ) pero no en comorbilidad (74% vs 72%), rinitis, tabaquismo, rinosinusitis con/sin poliposis nasal, anosmia-hiposmia o EREA. No hubo diferencias basales en medicación de mantenimiento, ni en corticodependientes, ni en número de ingresos previos, días de ingreso, visitas a urgencias, ciclos de esteroides y exacerbaciones globales, sin diferencias en AQLQ. Ambos grupos mejoraron significativamente todos los parámetros antes y después del tratamiento, aunque la mejoría en el miniAQLQ fue mayor en el grupo de mayores de 70 años ( $5.5 \pm 0.6$  vs  $5.2 \pm 0.9$ ,  $p < 0.05$ ). Al valorar la respuesta clínica postratamiento, no hubo diferencias entre grupos en FEOS ( $73 \pm 4$  vs  $72 \pm 13$ ), ni en la diferencia de FEV1 en ml ( $192 \pm 126$  vs  $198 \pm 275$ ). Sin embargo, el grupo de mayor edad presentó menor respuesta por escala EXACTO (parcial 16%, buena 63%, completa 21%, vs 12%, 34%, 54%,  $p = 0.03$ ) y menor en alcanzar FEV1  $\geq 80\%$  ( $p = 0.002$ ).

### Conclusiones

Los pacientes de mayor edad que inician benralizumab presentan escasas diferencias clínicas con los más jóvenes. Aunque el tratamiento es efectivo, alcanzan menos respuesta completa y normalizan menos la función pulmonar, probablemente en relación con más años de evolución de AGNC, lo que favorecería el inicio más temprano de su administración.

**Palabras clave:** asma eosinofílico, asma grave, benralizumab y edad avanzada.

## 2. ABSTRACT

### Introduction

Little is known about the effectiveness and clinical response to benralizumab in patients with severe uncontrolled asthma (SNCA) when they initiate its administration in advanced age.

### Material and methods.

We compared age, BMI, gender, phenotype, comorbidity, IgE and eosinophil levels, degree of control (ACT), admissions, emergencies visits, maintenance medication, polyposis, aspirin exacerbated respiratory disease (AERD), steroid intake, FEOS scale, miniAQLQ and EXACTO among patients older or younger than 70 years, before and after treatment.

### Results

Of the total 101 benralizumab patients, 19 (18.9%) were  $\geq 70$  years old ( $78 \pm 5$  vs  $51 \pm 11$ ,  $p < 0.0001$ ). There were no differences in gender (women 68% vs 64%) or BMI ( $27 \pm 4$  vs  $27 \pm 7$ ).

Patients older than 70 years presented more years of asthma evolution ( $55 \pm 25$  vs  $26 \pm 15$ ,  $p < 0.0001$ ), less ACT ( $14.4 \pm 1.2$  vs  $16 \pm 2$ ,  $p < 0.01$ ), fewer months of treatment ( $9.5 \pm 7$  vs  $14 \pm 7$ ,  $p < 0.01$ ). There were no differences in phenotype, IgE levels ( $375 \pm 678$  vs  $293 \pm 625$ ) or eosinophilia ( $604 \pm 184$  vs  $713 \pm 474$ ). There were differences in pulmonary function (FEV1:  $1692 \pm 339$  vs  $2603 \pm 805$ ,  $p < 0.0001$ ). There were differences in atopic dermatitis ( $p < 0.05$ ) but not in comorbidity (74% vs 72%), rhinitis, smoking, rhinosinusitis with/without nasal polyposis, anosmia-hyposmia or EREA. There were no baseline differences in maintenance medication, nor in corticosteroids, nor in number of previous admissions, days of admission, emergency room visits, steroid cycles and global exacerbations, with no differences in miniAQLQ. Both groups significantly improved all parameters before and after treatment, although the improvement in miniAQLQ was greater in the group over 70 years of age ( $5.5 \pm 0.6$  vs  $5.2 \pm 0.9$ ,  $p < 0.05$ ). When assessing post-treatment clinical response, there were no differences between groups in FEOS ( $73 \pm 4$  vs  $72 \pm 13$ ), nor in the difference in FEV1 in ml ( $192 \pm 126$  vs  $198 \pm 275$ ). However, the older group presented lower response by EXACT scale (partial 16%, good 63%, complete 21%, vs 12%, 34%, 54%,  $p = 0.03$ ) and lower in reaching FEV1  $\geq 80\%$  ( $p = 0.002$ ).

### Conclusions

Older patients who initiate benralizumab show few clinical differences with younger patients. Although the treatment is effective, they achieve less complete response and normalize lung function less, probably in relation to more years of SNCA evolution, which would favour an earlier start of their administration.

**Key words:** eosinophilic asthma, severe asthma, benralizumab and advanced age.

### 3. ABREVIATURAS

AG: asma grave.

AGNC: asma grave no controlado.

ACQ: cuestionario del control del asma.

ACT: asma control test.

EREA: enfermedad respiratoria asociada a antiinflamatorios.

FeNO: fracción de óxido nítrico exhalado.

FEV1%: volumen espiratorio forzado en el primer segundo expresado en %.

FVC%: capacidad vital forzada expresada en %.

GCO: glucocorticoides orales.

GCI/ICS: glucocorticoides inhalados.

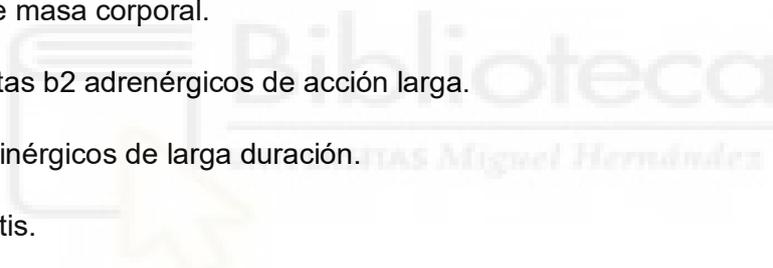
IMC: índice de masa corporal.

LABA: agonistas b2 adrenérgicos de acción larga.

LAMA: anticolinérgicos de larga duración.

RS: rinosinusitis.

VAS: escala analógica visual.



## 4. INTRODUCCIÓN

El asma se define como una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, en la que participan diversas células y mediadores de la inflamación, determinada genéticamente que cursa con una hiperrespuesta bronquial y obstrucción variable al flujo aéreo, total o reversible, por acción espontánea o medicamentosa [1].

La *European Respiratory Society/American Thoracic Society Task Force on Severe Asthma* considera en su definición que el asma grave (AG), es aquella que requiere altas dosis de glucocorticoides inhalados (GCI) junto con un segundo tratamiento de mantenimiento (glucocorticoides sistémicos) para su control, o que permanece mal controlada a pesar de la aplicación del mismo [2].

Se define asma grave no controlado (AGNC) cuando persiste el mal control pese a recibir una combinación de glucocorticoides inhalados a dosis elevada más  $\beta$ 2 agonistas de acción prolongada (GCI/LABA) y anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA) o requiera GCO de mantenimiento [2].

La prevalencia del AG es variable, siendo un 18% en Europa Occidental, 19% en los EE.UU. y un 32% en Europa Central [3]. Globalmente, el 5-10% de la población asmática presenta AG. Un estudio realizado en España en 2011 comunicó una prevalencia de AGNC del 3.9% sobre el total, siendo la cifra mayor si se aplicaban los criterios de la GINA. Otro estudio actual realizado en España en 2020 comunicó una prevalencia del 5.5% [4]. En general, los pacientes con AG suponen un coste sanitario incremental anual de 11.703 euros considerando costes directos en comparación con los no asmáticos [5,6].

En base al mecanismo patogénico, consideramos 3 grandes fenotipos de AG:

- Asma alérgico (T2): supone 40-50% AG e incluye la activación de las células Th2, producción de IL-4, IL-5, e IL-13 y de IgE.
- Asma eosinofílico (T2): supone el 40-83%, se caracteriza por alteraciones en el metabolismo del ácido araquidónico y elevada producción de IL-5 junto con presencia de eosinófilos en las biopsias bronquiales.
- Asma No T2: muestra un perfil paucigranulocítico, neutrofilia, escasa eosinofilia local, niveles bajos de FENO y pobre respuesta a glucocorticoides. Además, destaca el antecedente de tabaquismo [1].

Actualmente la terapia biológica se usa especialmente en pacientes con asma grave asociada a eosinofilia e inflamación T2. Existen seis anticuerpos monoclonales aprobados por la FDA para el tratamiento del AGNC y otras enfermedades alérgicas: reslizumab, mepolizumab, omalizumab, benralizumab, dupilumab, y tezepelumab. Estas terapias son muy eficaces y pueden reducir las exacerbaciones, mejorar el control de la enfermedad y reducir la necesidad de GCO [1,2].

Benralizumab fue aprobado por la FDA en 2017 para pacientes mayores de 12 años con asma eosinofílica grave. Se trata de un anticuerpo monoclonal que se une a la subunidad alfa del receptor de la IL-5 impidiendo su activación e induce la eliminación por medio de las células NK de eosinófilos y basófilos. En tres ensayos clínicos fase 3, SIROCCO [8], CALIMA [9] y ZONDA [10], ha demostrado reducción en el número de exacerbaciones graves, mejoría en la función pulmonar (FEV1) y de los síntomas. En particular, esta mejoría se ha visto en los pacientes con un recuento de eosinófilos  $\geq 300/uL$  o con  $\geq 150/uL$  que recibían GCO de mantenimiento. Además, el estudio BORA demuestra su eficacia y seguridad a largo plazo [11].

En el anciano, la respuesta inmunitaria se altera como resultado de la inmunosenescencia y se produce un remodelado de la vía respiratoria que causa deterioro en la fisiología pulmonar [7,12]. El papel de la atopia en el asma de edad avanzada no está tan bien estudiado como en poblaciones jóvenes, pues la menor respuesta de las células T puede conducir a una menor reacción a alérgenos ambientales, menores niveles totales de IgE y de eosinófilos en sangre [12,13].

Varios estudios han demostrado que, a pesar de la disponibilidad de tratamientos eficaces como los CSI, los agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada (LABA), el tiotropio y los modificadores de los leucotrienos, más del 50% de los pacientes asmáticos son evaluados como mal controlados y requieren otros tratamientos adicionales con GCO y biológicos. Más del 50% de las muertes por asma se produce en personas con antecedentes de asma grave y esta afección se asocia a un aumento de la morbilidad, los costes sanitarios y mortalidad [1,2,14].

Sin embargo, los datos sobre la seguridad y eficacia de benralizumab en pacientes ancianos con asma son limitados [15,16]. Se ha dicho que sólo alrededor del 20-30% de los pacientes con asma atendidos en la práctica clínica son elegibles para los ensayos clínicos. El metaanálisis de los biológicos en el asma grave con datos del mundo real mostró una reducción de las exacerbaciones y una mejora de la función pulmonar [17].

Recientemente, Valverde-Monge M et al. [18] informaron de la seguridad y eficacia de benralizumab en pacientes ancianos con asma en un contexto retrospectivo. Pero el número de sujetos ancianos era relativamente pequeño y no pudieron demostrar claramente la reducción de GCO con benralizumab. Se necesitan más estudios para evaluar la seguridad y la eficacia de los fármacos biológicos en los pacientes asmáticos de edad avanzada. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es demostrar la eficacia y seguridad del benralizumab en pacientes asmáticos de edad avanzada del hospital universitario de San't Joan d'Alacant.

## **5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **HIPÓTESIS**

Benralizumab, podría presentar menor efectividad clínica y seguridad en pacientes de edad avanzada frente a pacientes jóvenes diagnosticados de AGNC.

### **OBJETIVOS**

#### ***Primario***

- Evaluar la rentabilidad del tratamiento con benralizumab y su eficacia a 1 año, basada en la disminución del número de exacerbaciones y el uso de GCO, la mejora del control del asma y función pulmonar, así como la remisión clínica.

#### ***Secundarios***

- Evaluar las características basales del AGNC en pacientes de edad avanzada e individuos jóvenes.
- Evaluar las características postratamiento del AGNC en ambos grupos.
- Comparar la respuesta antes y después del tratamiento por grupos de edad, basada en la disminución del número de exacerbaciones y el uso de GCO, y la mejora del control del asma y de la función pulmonar.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### ***Tipo de estudio***

Estudio retrospectivo, observacional en vida real, unicéntrico, basado en historias clínicas de pacientes diagnosticados de AG que iniciaron tratamiento con benralizumab

en el servicio de Neumología del H.U. Sant Joan d'Alacant en protocolo conjunto de dispensación con el Servicio de Farmacia hospitalaria.

### **Periodo de estudio**

Abril 2024 - diciembre 2024.

### **Población**

Se incluyeron en el estudio pacientes ambulatorios a los que se prescribió benralizumab procedentes de la consulta monográfica de asma grave. Gravedad definida por la guía GEMA 5.4.

- Grupo A: pacientes con edad  $\geq 70$  años.
- Grupo B: pacientes con edad  $< 70$  años.

### **Criterios de inclusión**

Todos los pacientes cumplieron criterios de AGNC de acuerdo con las guías GEMA 5.4 y recibieron 30 mg de benralizumab por vía subcutánea cada 4 semanas las 3 primeras dosis y posteriormente cada 8 semanas (a partir de T0, al menos 12 meses, T12). Además, tenían  $>150$  Eo/uL en tratamiento con GCO y antecedentes de al menos 300 Eo/uL en los 12 meses anteriores.

Se definió como mal control:

- ACT  $< 20$  o ACQ  $> 1,5$ .
- $\geq 2$  exacerbaciones graves o haber recibido  $\geq 2$  ciclos de GCO orales ( $\geq 3$  días cada uno en el año previo).
- $\geq 1$  hospitalización por exacerbación grave en el año previo.
- Limitación crónica al flujo aéreo (relación FEV1/FVC  $< 0.7$  o FEV1  $< 80\%$  del predicho) después del uso de un tratamiento adecuado (siempre y cuando el mejor FEV1 sea superior al 80%).

Todos los pacientes estaban en tratamiento regular con combinación de GCI a dosis altas y un LABA o un régimen triple de GCI, LABA y LAMA y/o podrían incluir un inhibidor de los leucotrienos.

### **Criterios de exclusión**

Se excluyeron aquellos pacientes con enfermedades respiratorias que puedan confundir con AG, así como AG refractaria o asma de difícil control con fenotipo alérgico

susceptible de tratamiento con omalizumab o dupilumab con buena respuesta al mismo y AG refractaria con perfil neutrofílico.

### ***Control de la eficacia***

Se evaluó el control de los síntomas del asma, la dosis de GCO, las exacerbaciones y FEV1, al inicio y en visitas programadas a los 6 y 12 meses tras su inicio. La espirometría se llevó a cabo de acuerdo con los criterios SEPAR [19].

Para el control de los síntomas al inicio del estudio y durante el tratamiento se empleó el cuestionario ACT, consistente en cinco ítems: frecuencia de dificultad para respirar y síntomas generales de asma, uso de medicación de rescate, efecto del asma sobre la vida diaria y autoevaluación general de control del asma. Las puntuaciones más altas (rango 20 - 25) reflejan un control óptimo, mientras que por debajo de 15 indican un control inadecuado. La diferencia mínimamente importante del ACT se ha establecido en 3 puntos. El criterio de valoración principal del estudio será un buen control de los síntomas del asma ( $ACT \geq 20$ ). Igualmente se empleó el cuestionario ACQ de control del asma que consta de 5 preguntas que se puntúan de 0 a 6. Dependiendo de la media obtenida (suma de puntos entre las 5 preguntas) se clasifican valores  $\leq 0,75$  con control adecuado, de  $0,75 - 1,50$  como asma parcialmente controlada y  $> 1,5$  como mal control [20]. Asimismo, se empleó el mini Cuestionario de Calidad de Vida del Asma (miniAQLQ) para evaluar la misma, calificada del 1 al 7 mediante 15 preguntas, donde 1 supone el mayor grado de discapacidad y 7 el mayor grado de autonomía [20].

Adicionalmente se empleó la escala analógica visual (VAS) con puntuación estimada entre 0 a 10, indicando a mayor puntuación, mayor carga subjetiva de los síntomas del asma.

Se valoró la respuesta al tratamiento biológico entre T0 y T12 mediante la escala FEOS [21] y el grado de control del asma mediante la escala multidimensional EXACTO [22] que clasifica los pacientes en: no respuesta, respuesta parcial, buena respuesta y respuesta completa/ superrespondedor, en función de exacerbaciones, ACT, corticoides sistémicos y FEV1 según los cambios respecto a T0.

Los eosinófilos en sangre periférica, como biomarcador de anti-IL-5, se determinaron al inicio del estudio y en las visitas de control, así como el FeNO cuando estuvo disponible. El cumplimiento del tratamiento se evaluó estrictamente en cada visita clínica, en coordinación con el Servicio de Farmacia hospitalaria.

### **Variables estudiadas**

Datos sociodemográficos (edad, sexo, IMC, tabaquismo, edad de inicio del asma, sensibilización a aeroalérgenos perennes), comorbilidades, control del asma por ACT y ACQ, número y días de ingresos, visitas a urgencias, exacerbaciones globales (ingresos + visitas a urgencias + ciclos de GCO) pre y postratamiento, así como escala FEOS y EXACTO.

### **Estudio estadístico**

Para el análisis descriptivo, las variables numéricas fueron expresadas como media ( $X$ )  $\pm$  desviación estándar (SD), y la distribución de frecuencias, como porcentaje. Para la comparación de variables cualitativas se empleó el test de Chi-cuadrado o el de Fisher. Tras aplicar el test de Kolmogórov-Smirnov y evaluar la homogeneidad y normalidad de las varianzas, se compararon las variables numéricas mediante la prueba de la  $t$  de Student o el de Mann-Whitney (muestras no pareadas). Asimismo, se aplicó la prueba de  $t$  de Student (muestras pareadas) o el test de Kruskal-Wallis para valorar la respuesta entre T0 y T12, tanto en conjunto como para los grupos de más o menos 70 años. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ . Para los análisis se empleó el programa SPSS versión 18.0 (Chicago, IL, EE. UU.).

### **Criterios éticos**

La base de datos empleó datos anónimos. Todos los pacientes fueron tratados de forma ambulatoria, con medicamentos (benralizumab) ya probados por las agencias reguladoras postcomercialización, no precisando consentimiento informado para su administración. El protocolo fue inscrito en el COIR de la UMH (ANEXO 1) y se acoge a la aprobación del CEIC del H.U. de Elda, con el código UFPE "Estudio de resultados en salud de terapias dispensadas en la unidad de atención farmacéutica de pacientes externos" (ANEXO 2).

## **7. RESULTADOS**

Se evaluaron 101 pacientes que iniciaron tratamiento con benralizumab. El grupo A ( $\geq 70$  años) estuvo constituido por 19 pacientes (18.9%) y el grupo B ( $< 70$  años) por 83 (81%). Existieron diferencias significativas en la edad ( $78 \pm 5$  vs  $51 \pm 11$ ,  $p < 0.0001$ ). No existieron diferencias en género (mujeres 68% vs 64%) ni en IMC ( $27 \pm 4$  vs  $27 \pm 7$ ).

Los pacientes mayores de 70 años presentaban más años de evolución del asma ( $55 \pm 25$  vs  $26 \pm 15$ ,  $p < 0.0001$ ), menor ACT ( $14.4 \pm 1,2$  vs  $16 \pm 2$ ,  $p < 0.01$ ), menos meses de tratamiento ( $9,5 \pm 7$  vs  $14 \pm 7$ ,  $p < 0.01$ ). En T0, no existieron diferencias en fenotipo,

niveles de IgE ( $375 \pm 678$  vs  $293 \pm 625$ ) o eosinofilia ( $604 \pm 184$  vs  $713 \pm 474$ ). Existieron diferencias en dermatitis atópica ( $p < 0.05$ ) pero no en comorbilidad (74% vs 72%), rinitis, tabaquismo, rinosinusitis con/sin poliposis nasal, anosmia-hiposmia o enfermedad respiratoria asociada a antiinflamatorios (EREA). No hubo diferencias basales en medicación de mantenimiento, ni en corticodependientes, ni en número de ingresos previos, días de ingreso, visitas a urgencias, ciclos de esteroides y exacerbaciones globales, sin diferencias en AQLQ. Existieron diferencias en función pulmonar (FEV1:  $1692 \pm 339$  vs  $2603 \pm 805$ ,  $p < 0.0001$ ). Recibían esteroides de mantenimiento seis pacientes, cuatro de ellos menores de 70 años y dos mayores de 70. En el primer grupo de los cuatro pacientes tres suspendieron tras tratamiento y uno aumento de dosis. En el segundo grupo dos lo mantuvieron, pero redujeron las dosis.

En la tabla 1 se muestran las diferencias en las variables cuantitativas entre el grupo A y B en T0 (inicio de tratamiento) y en la tabla 2 las diferencias entre ambos grupos en T12 (postratamiento).

|   | GRUPO A            | GRUPO B            | p valor    |
|---|--------------------|--------------------|------------|
| Nº de ingresos hospitalarios              | $1.2 \pm 2$        | $0.75 \pm 2$       | ns         |
| Días de ingreso hospitalario              | $5.2 \pm 10.9$     | $3.5 \pm 9.4$      | ns         |
| Dosis corticoides orales de mantenimiento | $12.5 \pm 3.5$     | $14 \pm 11$        | ns         |
| Nº visitas a urgencias en el último año   | $3.2 \pm 3.3$      | $2.9 \pm 3.4$      | ns         |
| Nº ciclos de corticoides orales           | $3.3 \pm 3.75$     | $3.6 \pm 4.2$      | ns         |
| Puntuación ACT_pre                        | $14.5 \pm 1.3$     | $15.5 \pm 1.7$     | 0.01       |
| ACQ_pre                                   | $3.2 \pm 1$        | $3.4 \pm 1$        | ns         |
| Escala visual analógica de control        | $7.8 \pm 1$        | $7.6 \pm 1.2$      | ns         |
| Cociente FEV1/FVC                         | $65.5 \pm 10.5$    | $68.7 \pm 11.3$    | ns         |
| Valor absoluto FVC                        | $2311.1 \pm 582.9$ | $3417.8 \pm 977.2$ | $< 0.0001$ |
| % FVC del teórico                         | $87.5 \pm 23.2$    | $95.6 \pm 18$      | ns         |
| Valor absoluto FEV1                       | $1500.5 \pm 368.7$ | $2405.8 \pm 780.8$ | $< 0.0001$ |
| % FEV1 del teórico                        | $75 \pm 25.2$      | $81.9 \pm 21$      | ns         |
| mini AQLQ_pre                             | $2.3 \pm 0.5$      | $2.4 \pm 0.5$      | ns         |
| Eosinófilos absolutos                     | $604 \pm 184$      | $713.3 \pm 474.8$  | ns         |
| % eosinófilos en plasma                   | $8.2 \pm 3.5$      | $9.5 \pm 5.2$      | ns         |
| IgE total previa                          | $375.1 \pm 678.2$  | $292.6 \pm 625$    | ns         |
| Exacerbaciones globales                   | $4.4 \pm 4.7$      | $3.6 \pm 4.9$      | ns         |

Tabla 1: diferencias en las variables cuantitativas entre el grupo A y B en T0 (inicio de tratamiento).

|   | GRUPO A        | GRUPO B        | p valor |
|---|----------------|----------------|---------|
| Nº de ingresos hospitalarios              | 0.3 ± 1        | 0.2 ± 0.7      | ns      |
| Días de ingreso hospitalario              | 1.6 ± 5.8      | 0.75 ± 2.8     | ns      |
| Dosis corticoides orales de mantenimiento | 6.25 ± 1.8     | 7.5 ± 15       | ns      |
| Nº visitas a urgencias en el último año   | 0.3 ± 0.9      | 0.5 ± 1.2      | ns      |
| Nº ciclos de corticoides orales           | 0.3 ± 0.9      | 0.5 ± 1.3      | ns      |
| Puntuación ACT_post                       | 22 ± 2         | 23 ± 2         | ns      |
| ACQ_post                                  | 1.1 ± 0.4      | 1 ± 0.7        | ns      |
| Cociente FEV1/FVC                         | 71.8 ± 13.5    | 73 ± 11.3      | ns      |
| Valor absoluto FVC                        | 2395.3 ± 593.7 | 3489.76        | < 0.001 |
| % FVC del teórico                         | 88.5 ± 24      | 98.3 ± 18.3    | = 0.05  |
| Valor absoluto FEV1                       | 1692.6 ± 339.4 | 2603.6 ± 804.9 | < 0.001 |
| % FEV1 del teórico                        | 80.2 ± 24      | 88.5 ± 21      | ns      |
| mini AQLQ_post                            | 5.5 ± 0.6      | 5.2 ± 0.9      | ns      |
| Diferencia absoluta FEV1 tras tratamiento | 192.1 ± 126    | 197.8 ± 275    | ns      |
| Exacerbaciones globales                   | 0.6 ± 1.9      | 0.7 ± 1.9      | ns      |

Tabla 2: comparación de las variables cuantitativas entre el grupo A y B en T12 (tras 1 año de tratamiento).

Ambos grupos mejoraron significativamente todos los parámetros antes y después del tratamiento, aunque la mejoría en el miniAQLQ fue mayor en el grupo de mayores de 70 años (5.5 ± 0.6 vs 5.2 ± 0.9, p < 0.05). En la tabla 3 se muestran los cambios entre T0 y T12 para todo el grupo.

|   | T=0             | T=12            | p valor |
|---|-----------------|-----------------|---------|
| Número de ingresos hospitalarios            | 0.8 ± 1.9       | 0.2 ± 0.8       | 0.000   |
| Días de ingreso hospitalario                | 3.8 ± 9.6       | 0.9 ± 3.5       | 0.000   |
| Dosis corticoides orales de mantenimiento   | 13 ± 9          | 7 ± 12          | ns      |
| Número visitas a urgencias en el último año | 3 ± 3.3         | 0.5 ± 1.1       | 0.000   |
| Número ciclos de corticoides orales         | 3.62 ± 4.1      | 0.5 ± 1.3       | 0.000   |
| Puntuación ACT                              | 15.3 ± 1.6      | 22.7 ± 1.9      | 0.000   |
| ACQ   | 3.4 ± 1.1       | 1 ± 0.7         | 0.000   |
| Escala visual analógica de control          | 7.6 ± 1.1       | 2.1 ± 1         | 0.000   |
| Cociente FEV1/FVC                           | 68.1 ± 11.2     | 72.8 ± 11.7     | 0.000   |
| Valor absoluto FVC                          | 3211.6 ± 1011.6 | 3285.9 ± 1010.1 | 0.018   |

|                                 |                |                |       |
|---------------------------------|----------------|----------------|-------|
| % FVC del teórico               | 94.1 ± 19.3    | 96.4 ± 19.7    | 0.003 |
| Valor absoluto FEV1             | 2237.2 ± 802.9 | 2433.9 ± 820.7 | 0.000 |
| % FEV1 del teórico              | 80.6 ± 21.9    | 86.9 ± 21.7    | 0.000 |
| Mini AQLQ                       | 2.4 ± 0.5      | 5.2 ± 0.9      | 0.000 |
| Eosinófilos absolutos           | 692.9 ± 436.9  | 31.5 ± 131.5   | 0.000 |
| IgE total antes del tratamiento | 308 ± 632.6    | 131 ± 458.5    | 0.000 |

Tabla 3: cambios entre T0 y T12 para todo el grupo.

En la tabla 4 se muestran los cambios antes y después del tratamiento para el grupo A.

|   | T=0            | T=12           | p valor |
|---|----------------|----------------|---------|
| Número de ingresos hospitalarios            | 1.16 ± 2.1     | 0.3 ± 1        | 0.011   |
| Días de ingreso hospitalario                | 5.2 ± 11       | 1.6 ± 5.8      | 0.017   |
| Dosis corticoides orales de mantenimiento   | 12.5 ± 3.5     | 6.25 ± 1.8     | ns      |
| Número visitas a urgencias en el último año | 3.2 ± 3.6      | 0.3 ± 0.9      | 0.000   |
| Número ciclos de corticoides orales         | 3.7 ± 3.8      | 0.3 ± 0.97     | <0.001  |
| Puntuación ACT                              | 14.5 ± 1.3     | 22.6 ± 1.8     | 0.000   |
| ACQ   | 3.2 ± 1        | 1.1 ± 0.4      | 0.000   |
| Escala visual analógica de control          | 7.84 ± 1       | 1.95 ± 0.5     | 0.000   |
| Cociente FEV1/FVC                           | 65.5 ± 10.5    | 71.8 ± 13.5    | =0.01   |
| Valor absoluto FVC                          | 2311 ± 583     | 2395.3 ± 593.7 | 0.000   |
| % FVC del teórico                           | 87.5 ± 23.2    | 88.5 ± 24      | ns      |
| Valor absoluto FEV1                         | 1500.5 ± 368.7 | 1692.6 ± 339.4 | 0.000   |
| % FEV1 del teórico                          | 75 ± 25.2      | 80.2 ± 24      | 0.008   |
| Mini AQLQ                                   | 2.3 ± 0.4      | 5.5 ± 0.6      | 0.000   |
| Eosinófilos absolutos                       | 604 ± 184      | 56.8 ± 182.8   | 0.000   |
| IgE total antes del tratamiento             | 375.1 ± 678.2  | 42.5 ± 30.5    | =0.04   |

Tabla 4: Cambios entre T0 y T12 para el grupo A.

En la tabla 5 se muestran los cambios antes y después del tratamiento para el grupo B.

|   | T=0       | T=12      | p valor |
|---|-----------|-----------|---------|
| Número de ingresos hospitalarios          | 0.8 ± 1.9 | 0.2 ± 0.7 | 0.000   |
| Días de ingreso hospitalario              | 3.5 ± 9.4 | 0.7 ± 2.8 | 0.001   |
| Dosis corticoides orales de mantenimiento | 14 ± 11   | 7.5 ± 15  | ns      |

|   |                 |                |       |
|---|-----------------|----------------|-------|
| Número visitas a urgencias en el último año | 2.9 ± 3.4       | 0.5 ± 1.2      | 0.000 |
| Número ciclos de corticoides orales         | 3.6 ± 4.2       | 0.5 ± 1.3      | 0.000 |
| Puntuación ACT                              | 15.5 ± 1.7      | 22.8 ± 2       | 0.000 |
| ACQ   | 3.4 ± 1.1       | 1 ± 0.8        | 0.000 |
| Escala visual analógica de control          | 7.57 ± 1.2      | 2 ± 1          | 0.000 |
| Cociente FEV1/FVC                           | 68.7 ± 11.3     | 73 ± 11.3      | 0.000 |
| Valor absoluto FVC                          | 3417.8 ± 977.2  | 3489.8 ± 976.5 | =0.06 |
| % FVC del teórico                           | 95.6 ± 18.1     | 98.3 ± 18.3    | 0.003 |
| Valor absoluto FEV1                         | 2405.8 ± 2603.6 | 2603.6 ± 804.9 | 0.000 |
| % FEV1 del teórico                          | 81.9 ± 21       | 88.5 ± 21      | 0.000 |
| Mini AQLQ pre                               | 2.4 ± 0.5       | 5.2 ± 0.9      | 0.000 |
| Eosinófilos absolutos                       | 713.3 ± 474.8   | 25.7 ± 117.4   | 0.000 |
| IgE total antes del tratamiento             | 292.6 ± 625     | 151.3 ± 506    | 0.000 |

Tabla 5: Cambios entre T0 y T12 para el grupo B.

Al valorar la respuesta clínica postratamiento, no hubo diferencias entre grupos en FEOS ( $73 \pm 4$  vs  $72 \pm 13$ ), ni en la diferencia de FEV1 en ml ( $192 \pm 126$  vs  $198 \pm 275$ ), cambios en rinitis, dermatitis atópica. Sin embargo, el grupo de mayor edad presentó menor respuesta por escala EXACTO (parcial 16%, buena 63%, completa 21%, vs 12%, 34%, 54%,  $p=0.03$ ) (Figura 1) y menor en alcanzar FEV1%  $>80\%$  ( $p=0.002$ ).



Figura 1: respuesta clínica por escala EXACTO en los pacientes del grupo A ( $\geq 70$  años) y B ( $< 70$  años).

Los efectos adversos en el conjunto de pacientes fueron nasofaringitis (7%), cefalea (6%), fiebre transitoria (4%) y artralgias (4%), sin diferencias entre ambos grupos. Estos efectos no obligaron a suspender el tratamiento y fueron transitorios y bien tolerados con tratamiento sintomático.

## 8. DISCUSIÓN

Nuestro estudio aborda el efecto de Benralizumab en pacientes mayores o menores de 70 años, un tema poco abordado en la literatura en cuanto a la efectividad en edad avanzada. Además, en la mayoría de estudios los criterios de exclusión suelen incluir la comorbilidad lo cual margina a este grupo de la investigación [23].

En nuestra serie, existe en ambos grupos predominio de mujeres, al igual que se ha observado en otras series de AGNC, como en el 61.14% del trabajo de De Miguel-Díez *et al.* y el 74.5% de González-Barcala *et al.* lo cual se atribuye a distintos factores como mayor riesgo de exposición a irritantes domésticos y laborales, mayor esperanza de vida y la mayor prevalencia de ansiedad y depresión, que se asocian a un mayor uso de los servicios sanitarios, si bien parecen existir más síntomas, con peor calidad de vida [24].

En nuestra serie, destaca que no existían diferencias en los fenotipos compartiendo tanto eosinofilia como atopía en niveles muy similares, estando situados en el mismo escalón de gravedad de la GEMA, y además se comportaban de forma similar en cuanto a uso de recursos sanitarios previo al tratamiento, dosis de esteroides orales de mantenimiento o número de pacientes con este tratamiento de forma mantenida.

Nuestro trabajo incluye 19 pacientes de  $\geq 70$  años, que es una muestra amplia si lo comparamos por ejemplo con un estudio multicéntrico español recientemente publicado en el que sobre un total de 54 pacientes, incluyen 12 de  $> 65$  años, con buenos resultados terapéuticos [19] o el de Mir-Ihara *et al.* [16] con varios biológicos, que incluye 21 pacientes de  $> 70$  años sobre un total de 147, con una edad muy similar a la nuestra y también mayoría de mujeres, no existiendo diferencias basales entre los grupos. En nuestra serie, el grado de control del asma, medido por ACT era inferior en el grupo  $\geq 70$  años, y probablemente por dicho motivo se inició el tratamiento en el mismo. Las diferencias en función pulmonar en valores absolutos se explican por la natural declinación de la misma, si bien no existían diferencias en los valores expresados en porcentaje. Al igual que en otros trabajos, los pacientes más mayores tenían más años de evolución de la enfermedad [7]. Como en nuestra serie, tampoco existían otras diferencias basales entre grupos.

Si analizamos el conjunto de pacientes tratados con Benralizumab con independencia de la edad, mejoraron de forma significativa todos los parámetros de control del asma, número de ingresos hospitalarios, visitas a urgencias, exacerbaciones globales, ciclos de esteroides, como ha sido señalado tanto en los estudios pivotaes como en los de vida real [9-11,25,26]. Benralizumab se ha mostrado coste-efectivo en pacientes con

asma severo y aunque no se ha analizado específicamente pacientes con edad más avanzada, probablemente su comportamiento sea igualmente efectivo [27].

Globalmente, los pacientes presentaron una buena respuesta medida por FEOS sin diferencias entre los grupos de edad. Sin embargo, es interesante señalar que sí hubo diferencias en el porcentaje de pacientes con respuesta clínica completa/superrespondedores entre ambos grupos, con menor porcentaje de respuesta completa en el grupo de mayor edad. Sin embargo, globalmente en el grupo de mayor edad dos tercios alcanzaron respuesta buena, precisamente porque un menor porcentaje de pacientes en este grupo etario, alcanzaron a presentar un FEV1 % > 80%. Esto es explicable, por el mayor tiempo de evolución del asma que provoca mayor remodelado de la vía aérea y por tanto, menor mejoría en la función pulmonar [28]. Recientemente, el análisis de la cohorte ISAR ha mostrado que por cada 10 años adicionales de duración del asma antes de iniciar tratamiento biológico, las probabilidades de alcanzar remisión clínica completa disminuyen un 15%, logrando mayores tasas de remisión aquellos pacientes con menor duración de la enfermedad pre-tratamiento (29).

La introducción de fármacos biológicos en el asma grave ha llevado a muchos pacientes a la normalización completa de una obstrucción del flujo aéreo, que antes se consideraba irreversible. Las alarminas representan citocinas derivadas del epitelio que inician acontecimientos inmunológicos que conducen a la remodelación inflamatoria de las vías respiratorias. Las terapias biológicas, como benralizumab, pueden mejorar esta obstrucción modulando los cambios inflamatorios de las vías respiratorias. Además, pueden prevenir, e incluso revertir la remodelación "fija" debida a cambios estructurales [28]. Precisamente por ello, existe hoy el concepto de "no llegar tarde", proponiendo un abordaje precoz de los pacientes con AGNC, con independencia de su edad.

Nuestro estudio tiene unas limitaciones potenciales por el hecho de ser retrospectivo, si bien se trata de un estudio en vida real, unicéntrico y con un alto porcentaje de pacientes de edad avanzada. Además, nuestro estudio es más exigente, ya que en otros trabajos el punto de corte fue de más de 65 años [12,18] e incluso  $\geq$  62 años [30]. Asimismo, las fortalezas de nuestro trabajo consisten en el abordaje sistemático de los pacientes con Benralizumab en el seguimiento, la recogida de datos clínicos y la minimización de los sesgos, ya que precisamente la edad no fue un impedimento para la administración del fármaco.

## 9. CONCLUSIONES

1. Benralizumab fue efectivo en pacientes con AGNC, reduciendo las exacerbaciones, ciclos de esteroides orales, ingresos hospitalarios y visitas a urgencias.
2. Benralizumab mejoró la función pulmonar y el control del asma en pacientes con AGNC con fenotipo eosinofílico.
3. En pacientes de mayor edad, benralizumab fue igualmente efectivo en todos los parámetros clínicos estudiados, aunque la mejoría en función pulmonar fue menor que en el grupo más joven.
4. Los pacientes mayores alcanzaron menor porcentaje de respuesta completa, aunque dos tercios alcanzaron una buena respuesta.
5. La mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud (miniAQLQ) fue superior en el grupo de mayor edad.
6. Benralizumab tuvo un buen perfil de seguridad sin efectos adversos, con independencia de la edad.
7. La mejoría inferior de la función pulmonar en pacientes de mayor edad con AGNC aconseja el inicio precoz de los fármacos biológicos, para evitar los cambios irreversibles en la vía aérea.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Guía española para el Manejo del Asma (GEMA 5.4). Disponible en: <https://www.gemasma.com/> Consultado: 19/11/2024.
2. Alvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Casas-Maldonado F, Plaza V, González-Barcala FJ, Carretero-Gracia JÁ, Castilla-Martínez M, Cisneros C, Díaz-Pérez D, Domingo-Ribas C, Martínez-Moragon E, Muñoz X, Padilla-Galo A, Perpiñá-Tordera M, Soto-Campos G. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2022 [Consensus document for severe asthma in adults. 2022 update]. *Open Respir Arch.* 2022;4:100-192.
3. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, Weiss ST. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:40-7.
4. Domingo C, Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Sogo A, Mirapeix RM, Engroba C. Prevalence, T2 Biomarkers, and Cost of Severe Asthma in the Era of Biologics: The BRAVO-1 Study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2024;34:97-105.
5. Puig-Junoy J, Pascual-Argente N. Socioeconomic Costs of Asthma in the European Union United States and Canada: A Systematic Review. *Rev Esp Salud Publica.* 2017:91.
6. Chen W, Safari A, FitzGerald JM, Sin DD, Tavakoli H, Sadatsafavi M. Economic burden of multimorbidity in patients with severe asthma: a 20-year population-based study. *Thorax.* 2019;74:1113-9.
7. Somekawa K, Watanabe K, Seki K, Muraoka S, Izawa A, Kaneko A, Otsu Y, Hirata M, Kubo S, Tanaka K, Nagasawa R, Matsumoto H, Murohashi K, Fuji H, Aoki A, Horita N, Hara Y, Kobayashi N, Kudo M, Kaneko T. Efficacy and safety of benralizumab in elderly patients with severe eosinophilic asthma. *Eur Clin Respir J.* 2024;11:2384173.
8. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. ZONDA Trial Investigators. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2017;376:2448-2458.
9. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and

- long-acting  $\beta$ 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled Phase 3 trial. *Lancet Long Engl.* 2016;388:2115-2127.
10. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Calima study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2016;388:2128-2141.
  11. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, Olsson RF, Martin UJ, Goldman M; BORA study investigators. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7:46-59.
  12. Park HW, Cho SH. Management of Elderly Asthma: Key Questions and Tentative Answers. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2023;15:8-18.
  13. Prokunina O, Ishmael FT. Identification of biologic-responsive phenotypes in elderly people with eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Glob.* 2023;3:100196.
  14. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleecker ER, Boulet LP, Brightling C, Chanez P, Dahlen SE, Djukanovic R, Frey U, Gaga M, Gibson P, Hamid Q, Jajour NN, Mauad T, Sorkness RL, Teague WG. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43:343-73.
  15. Principe S, Benfante A, Calzetta L, Rogliani P, Scichilone N. Age does not affect the efficacy of anti-IL-5/IL-5R in severe asthmatics. *World Allergy Organ J.* 2019;12:100081.
  16. Mir-Ihara P, Narváez-Fernández E, Domínguez-Ortega J, Entrala A, Barranco P, Luna-Porta JA, Romero D, Villamañán E, Losantos-García I, Quirce S. Safety of biological therapy in elderly patients with severe asthma. *J Asthma.* 2022;59:2218-2222.
  17. Okazaki R, Harada T, Funaki Y, Morita M, Takata M, Kohno H, Ishikawa H, Inui G, Nishigami M, Yamamoto M, Listyoko AS, Yamasaki A. Efficacy, Safety, and Continuation of Biological Therapy in Older Patients with Asthma in a Real-World

- Setting: A Retrospective Observational Study. *Yonago Acta Med.* 2024;67:114-123.
18. Valverde-Monge M, Cárdenas R, García-Moguel I, Rosado A, Gandolfo-Cano M, Echarren TR, Moro-Moro MDM, Reaño Martos MDM, Pineda-Pineda R, Arroba CM, Domínguez-Ortega J; AIRE Group. Safety and efficacy of benralizumab in elderly subjects with severe asthma. *J Asthma.* 2024;61:232-237.
19. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Galdiz JB, Giner J, González-Mangado N, Ortega F, Puente Maestu L; Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol.* 2013;49:388-401.
20. Manual SEPAR de procedimientos nº34. Cuestionarios de utilidad en el asma bronquial. Disponible en: <http://www.separasma.com/Items%20de%20portfolio/manual-separ-34-cuestionarios-de-utilidad-en-el-asma-bronquial/>. Consultado: 19/11/2024.
21. Pérez de Llano L, Dávila I, Martínez-Moragón E, Domínguez-Ortega J, Almonacid C, Colás C, et al. FEOS Study Group. Development of a Tool to Measure the Clinical Response to Biologic Therapy in Uncontrolled Severe Asthma: The FEV1, Exacerbations, Oral Corticosteroids, Symptoms Score. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:2725-2731.
22. Álvarez-Gutiérrez FJ, Casas-Maldonado F, Soto-Campos G, Blanco-Aparicio M, Delgado J, Galo AP, Quirce S, Plaza V; REMAS GROUP. Spanish Consensus on Remission in Asthma (REMAS). *Arch Bronconeumol.* 2024;60:503-509.
23. Ji H, Tan LD, Hafzalla GW, Nguyen N, Alismail A. Navigating biologic therapies in elderly asthma. *Respir Med.* 2024;227:107655.
24. Chiner E, Machetti C, Boira I, Esteban V, Castelló Faus C, Torba Kordyukova A. Analysis of Patients Admitted for Asthma Exacerbation in a Tertiary Hospital in Spain. *Cureus.* 2024;16:e63042.
25. Martínez-Moragón E, Chiner E, Suliana Mogrovejo A, Palop Cervera M, Lluch Tortajada I, Boira Enrique I, Sánchez Vera AF. Real-world clinical remission of severe asthma with benralizumab in Spanish adults with severe asthma. *J Asthma.* 2024;61:1190-1204.

26. Chiner E, Murcia M, Boira I, Bernabeu MÁ, Esteban V, Martínez-Moragón E. Real-Life Clinical Outcomes of Benralizumab Treatment in Patients with Uncontrolled Severe Asthma and Coexisting Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. *J Clin Med*. 2024;13:4247.
27. Padilla-Galo A, Levy-Abitbol R, Oliveira C, Valencia Azcona B, Pérez Morales M, Rivas-Ruiz F, Tortajada-Goitia B, Moya-Carmona I, Levy-Naon A. Real-life experience with benralizumab during 6 months. *BMC Pulm Med*. 2020;20:184.
28. Varricchi G, Ferri S, Pepys J, Poto R, Spadaro G, Nappi E, Paoletti G, Virchow JC, Heffler E, Canonica WG. Biologics and airway remodeling in severe asthma. *Allergy*. 2022;77:3538-3552.
29. Perez-de-Llano L, Scelo G, Tran TN, Le TT, Fagerås M, Cosio BG, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024 Oct 1;210(7):869-880.
30. Prokunina O, Ishmael FT. Identification of biologic-responsive phenotypes in elderly people with eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2023;3:100196.



## 11. ANEXO 1: Certificado COIR.



### INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 11/12/2024

|  |  |
|--|--|
| Nombre del tutor/a                       | Regina Ramón Sapena  |
| Nombre del alumno/a                      | Marina Martínez López  |
| Tipo de actividad                        | Adherido a un proyecto autorizado  |
| Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado) | RESULTADOS CLÍNICOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE BENRALIZUMAB EN PACIENTES CON ASMA GRAVE MAYORES Y MENORES DE 70 AÑOS. |
| Evaluación de riesgos laborales          | No solicitado/No procede   |
| Evaluación ética humanos                 | No solicitado/No procede   |
| Código provisional                       | 241209131746   |
| Código de autorización COIR              | TFG.GME.RRS.MML.241209   |
| Caducidad                                | 2 años   |

Se considera que la presente actividad no supone riesgos laborales adicionales a los ya evaluados en el proyecto de investigación al que se adhiere. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **RESULTADOS CLÍNICOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE BENRALIZUMAB EN PACIENTES CON ASMA GRAVE MAYORES Y MENORES DE 70 AÑOS.** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, se autoriza la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos  
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable  
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

## 12. ANEXO 2: Aprobación del CEIC del H.U. de Elda.



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm)  
DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELDA  
Ctra. Elda-Sax, s/n. 03800 - Elda. <http://www.elda.san.gva.es>  
Tfno: 96 698 9019. email: [ceic\\_helda@gva.es](mailto:ceic_helda@gva.es)

Departamento de Elda

### DICTAMEN SOBRE ADECUACIÓN ÉTICA PARA OTROS PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

**Dra. Dña. Francisca Sivera Mascaró.**  
**Presidente del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital General Universitario de Elda.**

CERTIFICA:

Que en relación al protocolo de investigación siguiente:

**Título:**

ESTUDIO DE RESULTADOS EN SALUD DE TERAPIAS DISPENSADAS EN LA UNIDAD DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA A PACIENTES EXTERNOS (UFPE).

Investigador principal: Dra. M<sup>a</sup> Ángeles Bernabeu Martínez  
del Servicio/Unidad: Farmacia Hospitalaria del Centro: Hospital Universitario de San Juan de Alicante.  
Código protocolo: UFPE.

Documentos con versiones:

|           |   |
|-----------|---|
| Protocolo | Fecha: 06 de marzo de 2023.<br>Versión: 2 |
|-----------|---|

Se aprueba la exención de CI.

Que este CEIm emite un **DICTAMEN FAVORABLE a la modificación referida:**

AMPLIACIÓN DE CENTROS (Hospital General Universitario de Alicante, Hospital Virgen de los Lirios de Alcoy, Hospital de la Marina Baixa, Hospital de Denia, Hospital General Universitario de Elda, Hospital General Universitario de Elche, Hospital del Vinalopó, Hospital de la Vega Baja, y Hospital Universitario de Torrevieja).

Y HACE CONSTAR QUE:

1° En la reunión celebrada el día 18/04/2023 ACTA Nº 2023/04 se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2° En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente y las normas de funcionamiento interno del comité para que la decisión del citado CEIm sea válida.

3° El CEIm, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ E6 R2).

Departamento de Elda

4º La composición actual del CEIm es la siguiente:

|                           |  |
|---------------------------|--|
| <b>PRESIDENTE</b>         | Dra. Francisca Sivera Mascaró (Reumatología)                           |
| <b>VICEPRESIDENTE</b>     | Dra. María Dolores Gil Estevan (Enfermera)                             |
| <b>SECRETARIO TÉCNICO</b> | Dr. Julián Izquierdo Luzón (O. R. L.)                                  |
| <b>VOCALES</b>            |  |
|                           | Dra. Reyes Pascual Pérez (M.I.)  |
|                           | Dr. Ramón Rodríguez Pacheco (Alergia)                                  |
|                           | Dr. Francisco González Llopis (Cardiología)                            |
|                           | Dña. Mª Ángeles Pérez y Pastor (abogada y Experta protección de datos) |
|                           | Dra. Miriam Calvo Pérez (Farmacéutica de A. P.)                        |
|                           | D. Antonio Bernabeu Belmonte (Lego)                                    |
|                           | Dra. María Amat Díaz (Farmacia Hospitalaria)                           |
|                           | Dr. Vicente Gil Guillén (Unidad Investigación)                         |
|                           | Dr. Calixto Sánchez Pérez (Anestesia)                                  |
|                           | Dr. José Vicente Vaquer Pérez  |
|                           | Dr. Fernando Alexandre Blanquer (Pediatria)                            |
|                           | Dra. Ana Mª Peiró Peiró (Farmacóloga)                                  |

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Firmado por Francisca Sivera Mascaró el  
26/06/2023 12:07:54

Firmado: Dra. Francisca Sivera Mascaró.

Presidente CEIm del Hospital General Universitario de Elda.