



UNIVERSITAS
Miguel Hernández



RESULTADOS CLÍNICOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE BENRALIZUMAB EN PACIENTES CON ASMA GRAVE QUE REALIZARON SWITCH DE OMALIZUMAB

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

Autor: Paula Ródenas Hernández

Tutor: Regina Ramón Sapena

Cotutor: Eusebi Chiner Vives

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

Curso académico 2024 - 2025

Convocatoria de Junio

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

Gracias a Eusebi Chiner, jefe del servicio de Neumología del H. U. de San Juan de Alicante, por su trato hacia mí, su profesionalidad y el tiempo que ha dedicado a que este Trabajo de Fin de Grado vea la luz. Muchas gracias también al servicio de Neumología de San Juan por esta oportunidad y a los pacientes por su participación en este estudio.

Por otra parte, para llegar hasta aquí, primero he debido superar todos y cada uno de los cursos de esta larga y tediosa carrera. Muchas gracias a todos los profesionales y a todas las amistades que me llevo de ella.

Gracias a Dios siempre, por permitirme hacer esta carrera y por las personas que ha puesto en este camino para ayudarme. Por supuesto muchas gracias a mi familia; a José María, mi novio; a Almudena, mi compañera de piso; y a mis amigos de mi querida Murcia, mi tierra, porque sin ellos jamás habría podido acabar esta carrera, más bien habría sido esta carrera la que habría acabado conmigo.

Todas estas grandes personas siempre han cambiado sus planes para que los míos saliesen adelante: mis padres, haciendo viajes cuando lo he necesitado y echándose a la espalda un alquiler más que pagar; mi novio, pasando días y días conmigo en la biblioteca, y acompañándome a lo largo de seis largos años de estrés continuo; mi abuela, preparando sus comidas en *tupper* cada domingo por la tarde y metiéndome un billete a escondidas en el bolsillo; Almudena, con nuestros días en bucle sin parar de estudiar; mis hermanos, con mi ausencia y todas las veces que les he tenido que negar mi tiempo y ayuda; y mis amigas, adaptando siempre nuestras salidas a mis horarios.

Podría seguir nombrando personas y ejemplos sin parar.

Muchas gracias de corazón a todos. Aunque la que va a ser médico soy yo, considero que este título es gracias a todos.

"Sentía el aire entrando con dificultad en sus pulmones, como si la vida misma se le escapara en cada respiro. El viento caliente de la tarde parecía espesar el aire, volviendo cada aliento más pesado, como si el universo se hubiera detenido a mirar sus luchas calladas."

Cien años de soledad, Gabriel García Márquez.

1. RESUMEN

Introducción

Analizamos los pacientes con asma grave no controlado (AGNC) que habían recibido previamente omalizumab y cambiaron a benralizumab por mala respuesta clínica.

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, mini AQLQ y EXACTO entre pacientes procedentes de omalizumab y en los que se indicó directamente benralizumab.

Resultados

Del total de 102 pacientes con benralizumab, 15 (14.7%) habían recibido previamente omalizumab con mala respuesta clínica. No existieron diferencias en edad (55.5 ± 12 vs 56 ± 15) ni en género (mujeres 60% vs 65%) ni en IMC (27.7 ± 5 vs 26 ± 7) ni en años de evolución del asma (28 ± 16 vs 26 ± 15). Más pacientes tenían fenotipo alérgico ($p < 0.05$), mayores niveles de IgE (665 ± 1369 vs 246 ± 372 $p < 0.05$) sin diferencias en eosinofilia (633 ± 526 vs 703 ± 423). No existieron diferencias en función pulmonar (FEV1 2227 ± 905 vs 2470 ± 806) ni en comorbilidad (73% vs 72%). Presentaban más RAST positivos ($p < 0.05$) y dermatitis atópica ($p = 0.006$) sin diferencias en rinitis, tabaquismo (33% vs 38%), rinosinusitis con/sin poliposis nasal (67% vs 60%), anosmia-hiposmia (60% vs 38%), o asma relacionada con antiinflamatorios (47% vs 38%). No hubo diferencias basales en medicación de mantenimiento, ni en corticodependientes, pero en el grupo de omalizumab había más número de ingresos previos ($p = 0.002$), días de ingreso ($p = 0.036$), visitas a urgencias ($p < 0.001$), ciclos de esteroides ($p < 0.001$) y exacerbaciones globales ($p < 0.001$), sin diferencias en ACT (22.1 ± 3 vs 22.8 ± 1.7). Al valorar la respuesta clínica postratamiento, hubo diferencias entre grupos en mini AQLQ (4.7 ± 1.5 vs 5.3 ± 0.7 , $p < 0.01$), en FEOS (64 ± 18 vs 74 ± 10 , $p < 0.01$), en la diferencia de FEV1 en ml (86.7 ± 316 vs 215.7 ± 238 , $p = 0.068$), así como en la respuesta por escala EXACTO (parcial 48%, buena 26%, completa 26%, vs 7%, 41%, 52%, $p < 0.001$). Aunque en ambos grupos mejoraron significativamente todos los parámetros, en el grupo de omalizumab no hubo diferencias en FEV1 en ml (2141 ± 838 vs 2227 ± 905 , $p = 0.3$).

Conclusiones

Los pacientes procedentes de omalizumab que cambiaron a benralizumab son adultos de predominio alérgico, con elevado componente eosinofílico, poliposis y EREA, alcanzan menos respuesta completa y mejoran menos la función pulmonar, en relación con más años de evolución de la enfermedad y probable remodelado.

Palabras clave: asma eosinofílica, asma grave, benralizumab y *switch* (cambio).

2. ABSTRACT

Introduction

We analysed patients with severe uncontrolled asthma (SCCA) who had previously received omalizumab and switched to benralizumab due to poor clinical response.

Material and methods

Age, BMI, sex, phenotype, comorbidity, IgE and eosinophil levels, degree of control (ACT), admissions, ED visits, maintenance medication, polyposis, aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD), steroid intake, FEOS scale, mini AQLQ and EXACT were compared between patients from omalizumab and those who received benralizumab directly.

Results

Of the total of 102 patients with benralizumab, 15 (14.7%) had previously received omalizumab with poor clinical response. There were no differences in age (55.5 ± 12 vs 56 ± 15) or gender (women 60% vs 65%) or BMI (27.7 ± 5 vs 26 ± 7) or years of asthma evolution (28 ± 16 vs 26 ± 15). More patients had allergic phenotype ($p < 0.05$), higher IgE levels (665 ± 1369 vs 246 ± 372 $p < 0.05$) with no differences in eosinophilia (633 ± 526 vs 703 ± 423). There were no differences in lung function (FEV1 2227 ± 905 vs 2470 ± 806) or comorbidity (73% vs 72%). They had more positive RAST ($p < 0.05$) and atopic dermatitis ($p = 0.006$) with no differences in rhinitis, smoking (33% vs 38%), RS with/without nasal polyposis (67% vs 60%), anosmia-hyposmia (60% vs 38%), or EREA (47% vs 38%). There were no baseline differences in maintenance medication, nor in corticosteroids, but in the omalizumab group there were more number of previous admissions ($p = 0.002$), days of admission ($p = 0.036$), ED visits ($p < 0.001$), steroid cycles ($p < 0.001$) and global exacerbations ($p < 0.001$), with no differences in ACT (22.1 ± 3 vs 22.8 ± 1.7). When assessing post-treatment clinical response, there were differences between groups in mini AQLQ (4.7 ± 1.5 vs. 5.3 ± 0.7 , $p < 0.01$), in FEOS (64 ± 18 vs. 74 ± 10 , $p < 0.01$), in FEV1 difference in ml (86.7 ± 316 vs 215.7 ± 238 , $p = 0.068$), as well as in response by EXACT scale (partial 48%, good 26%, complete 26%, vs 7%, 41%, 52%, $p < 0.001$). Although in both groups all parameters improved significantly, in the omalizumab group there was no difference in FEV1 in ml (2141 ± 838 vs 2227 ± 905 , $p = 0.3$).

Conclusions

Patients from omalizumab who switched to benralizumab are predominantly allergic adults, with high eosinophilic component, polyposis and EREA, achieve less complete response and less improvement in lung function, related to more years of disease progression and likely remodelling.

Key words: eosinophilic asthma, severe asthma, benralizumab and *switch* (change).

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

Definimos asma como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, caracterizada por la participación de células y mediadores inflamatorios, genéticamente influenciada, que provoca una hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, que puede ser total o reversible, ya sea de manera espontánea o provocada a través de medicación [1].

Según la European Respiratory Society/American Thoracic Society, el asma grave (AG) se define como aquella que requiere el uso de altas dosis de glucocorticoides inhalados (GCI) junto con un tratamiento adicional de mantenimiento (glucocorticoides sistémicos) para su control, o aquella que permanece mal controlada a pesar de la medicación nombrada [2].

El asma grave no controlada (AGNC) se refiere a la condición en la que el paciente, a pesar de recibir una combinación de glucocorticoides inhalados a dosis elevadas junto con $\beta 2$ agonistas de acción prolongada (GCI/LABA) y anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA), o la necesidad de glucocorticoides sistémicos, continúa el mal control de los síntomas [2].

La prevalencia de asma grave varía geográficamente, alcanzando un 18% en Europa Occidental, 19% en EE.UU. y hasta un 32% en Europa Central [3]. Suponiendo a nivel global, dentro de la población asmática, el 5-10% asma grave. En España, un estudio realizado en 2011 reportó una prevalencia del 3.9% de AGNC, cifra que aumentó al 5.5% en un estudio posterior de 2020 [4]. Los pacientes con AG generan un coste sanitario anual adicional de 11.703 euros en base a los costes directos, en comparación con los pacientes no asmáticos [5, 6].

En términos patogénicos, se identifican tres fenotipos principales de AG:

- Asma alérgica (T2): representa el 40-50% de los casos de AG, donde se activa la respuesta de las células Th2 y se produce una elevada liberación de IL-4, IL-5, e IL-13, así como de IgE.
- Asma eosinofílica (T2): supone entre el 40-83% de los casos, con alteraciones en el metabolismo del ácido araquidónico, alta producción de IL-5 y presencia de eosinófilos en las biopsias bronquiales.
- Asma No T2: presenta un perfil paucigranulocítico con neutrofilia, escasa eosinofilia y una respuesta reducida a los glucocorticoides. En este fenotipo destaca el antecedente de tabaquismo [1].

En la actualidad, la terapia biológica ha revolucionado y transformado el tratamiento del asma grave, especialmente en aquellos pacientes con inflamación eosinofílica (T2). Existen seis anticuerpos monoclonales aprobados por la FDA, entre los que se encuentran el reslizumab, mepolizumab, omalizumab, benralizumab, dupilumab y tezepelumab, todos efectivos para reducir las exacerbaciones, mejorar el control de la enfermedad y disminuir la dependencia de glucocorticoides sistémicos [1,2].

Benralizumab, aprobado por la FDA en 2017 para pacientes mayores de 12 años, se ha destacado por su eficacia en pacientes con asma eosinofílica grave [7], mostrando en tres ensayos clínicos fase 3 (SIROCCO [8], CALIMA [9] y ZONDA [10]) una notable reducción en el número de exacerbaciones graves y una mejora en la función pulmonar (FEV1) y de los síntomas. Este tratamiento, particularmente eficaz en pacientes con recuentos de eosinófilos $\geq 300/\mu\text{L}$, también ha mostrado resultados positivos a largo plazo según el estudio BORA [11]. Este tratamiento biológico se dirige a la subunidad alfa del receptor de interleucina 5 (IL-5R α), presente en células como eosinófilos, basófilos y mastocitos. Lo que induce su eliminación y promueve la apoptosis de los eosinófilos [12].

A pesar de la disponibilidad de tratamientos eficaces como los glucocorticoides inhalados, los agonistas β_2 de acción prolongada (LABA) y los modificadores de leucotrienos, más del 50% de los pacientes asmáticos no tienen un control adecuado de la enfermedad. Esta falta de control se asocia con un aumento de la morbilidad, los costes sanitarios y la mortalidad, destacando que más del 50% de las muertes por asma ocurren en pacientes con antecedentes de asma grave [1,2].

En estos últimos años, ha empezado a cobrar relevancia el concepto de “*switch* biológico” [12, 13], que consiste en cambiar de tratamiento biológico ante la falta de eficacia, efectos adversos o persistencia de exacerbaciones a pesar de la terapia adecuada. Esta estrategia permite adaptar el tratamiento al perfil clínico y biológico del paciente [13, 14].

Estudios como el registro CHRONICLE y otros registros internacionales han demostrado que los pacientes que cambian de biológico, especialmente de omalizumab a benralizumab, presentan mayores niveles de eosinofilia, peor función pulmonar y mayor consumo de recursos sanitarios [13]. Tras este *switch*, se ha observado una mejoría significativa en el control de síntomas, disminución en el número de exacerbaciones y retirada parcial o total de glucocorticoides [15-18].

Por lo tanto, el objetivo de este estudio es demostrar la eficacia y seguridad del

benralizumab en pacientes con asma grave no controlada del hospital universitario de San't Joan d'Alacant y valorar si existen diferencias entre pacientes con *switch* a benralizumab y pacientes en los cuales se indicó desde su inicio (naïve).



5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Los pacientes que precisan *switch* a benralizumab podrían presentar rasgos específicos que pudieran ser identificados precozmente para mejorar la remisión clínica.

OBJETIVOS

Primario

- Evaluar la rentabilidad del tratamiento con benralizumab y su eficacia a un 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 que precisaron *switch* desde omalizumab a benralizumab frente a los que se trató con benralizumab desde el inicio.
- Evaluar las características postratamiento del AGNC en ambos grupos.
- Comparar la respuesta antes y después del tratamiento 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

Junio 2024 - febrero 2025.

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 previamente tratados con omalizumab (*switch*).
- Grupo B: pacientes con benralizumab naïve desde el principio.

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.
- ≥ 2 exacerbaciones graves o haber recibido ≥ 2 ciclos de GCO orales (≥ 3 días cada uno en el año previo).
- ≥ 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 fue 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].

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 ($\bar{X}$) $\pm$ 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 A y B. 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 102 pacientes que iniciaron tratamiento con benralizumab. El grupo A (*switch* de omalizumab a benralizumab) estuvo constituido por 15 pacientes (14.7%) y el grupo B (benralizumab naïve) por 87 (85.3%). No existieron diferencias significativas en la edad (55.5 ± 12 vs 56 ± 15) ni en género (mujeres 60% vs 65%) ni en IMC (27.7 ± 5 vs 26 ± 15).

No hubo diferencias en los años de evolución del asma (28 ± 16 vs 26 ± 15) ni en meses de tratamiento (14 ± 6 vs 13 ± 8). En T0, existieron diferencias en fenotipo entre el grupo A y el B, con mayor proporción de alérgicos (53% vs 24%) en el grupo A ($p=0.02$). Existieron también diferencias en niveles de IgE (665 ± 1369 vs 246 ± 372 , $p=0.017$), aunque no hubo diferencias en eosinofilia (633 ± 526 vs 703 ± 423). Existieron diferencias en dermatitis atópica ($p=0.006$) pero no en comorbilidad, 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 ni en función pulmonar (FEV1: 2227 ± 905 vs 2470 ± 806).

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

	GRUPO A	GRUPO B	p valor
Nº de ingresos hospitalarios	2.5 ± 4	0.5 ± 1.2	0,000
Días de ingreso hospitalario	11 ± 19	2.5 ± 6.2	0,001
Dosis corticoides orales de mantenimiento	0.7 ± 2.6	0.8 ± 3.9	ns
Nº visitas a urgencias en el último año	6 ± 5.7	2.4 ± 2.4	0,000
Nº ciclos de corticoides orales	6.9 ± 7	3 ± 3	0,001
Puntuación ACT_ pre	15 ± 1.7	15.4 ± 1.6	ns
ACQ_ pre	3.8 ± 1.5	3.3 ± 1	$p=0,056$
Escala visual analógica de control	8.4 ± 1.1	7.5 ± 1.1	0,004
Cociente FEV1/FVC	67.2 ± 13	68.2 ± 11	ns
Valor absoluto FVC	3123 ± 1009	3227 ± 1017	ns
% FVC del teórico	91.6 ± 18.8	94.5 ± 19.4	ns
Valor absoluto FEV1	2141 ± 838	2254 ± 801	ns
% FEV1 del teórico	76.9 ± 23.7	81.2 ± 21.6	ns
mini AQLQ_pre	2.2 ± 0.5	2.4 ± 0.5	ns
Eosinófilos absolutos	633 ± 526	703 ± 423	ns
% eosinófilos en plasma	8.2 ± 4.8	9.4 ± 5	ns
IgE total previa	665 ± 1369	246 ± 372	0,017
Exacerbaciones globales	8.5 ± 9.2	3 ± 3.1	0,000

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	0.8 ± 1.4	0.1 ± 0.6	0,002
Días de ingreso hospitalario	2.7 ± 4.8	0.6 ± 3.2	0.036
Dosis corticoides orales de mantenimiento	0 ± 0	0.6 ± 3.4	ns
Nº visitas a urgencias en el último año	1.6 ± 2	0.25 ± 0.75	0,000
Nº ciclos de corticoides orales	1.8 ± 2.3	0.2 ± 0.8	0,000
Puntuación ACT_post	22.1 ± 3	22.8 ± 1.7	ns
ACQ_post	1.4 ± 1.3	1 ± 0.5	0,026
Cociente FEV1/FVC al año	69.8 ± 12.9	73.3 ± 11.5	ns
Valor absoluto FVC	3112 ± 1024	3316 ± 1011	ns
% FVC del teórico	92 ± 20.5	97.2 ± 19.5	ns
Valor absoluto FEV1	2227 ± 905	2470 ± 806	ns
% FEV1 del teórico	81.7 ± 24.8	87.8 ± 21.1	ns
mini AQLQ_post	4.7 ± 1.5	5.3 ± 0.7	0,006
Diferencia absoluta FEV1 tras tratamiento	86.7 ± 316	215.7 ± 238	p=0,068
Exacerbaciones globales	2.4 ± 3.4	0.4 ± 1.3	0,000

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

Postratamiento hubo diferencias significativas en número de ingresos, días de ingreso, visitas a urgencias, ACQ, exacerbaciones, número de ciclos de corticoides orales y mini AQLQ, siendo superior en el grupo B, con diferencias casi significativas en FEV1 (p=0.068).

A continuación, en la tabla 3, se muestran los cambios entre T0 y T12 para todo el conjunto de pacientes. Podemos observar la mejoría significativa en todos los parámetros, incluyendo tanto los clínicos como los de función pulmonar y analíticos.

	T=0	T=12	p valor
Número de ingresos hospitalarios	0.8 ± 1.9	0.2 ± 0.8	0.000
Días de ingreso hospitalario	3.5 ± 9.6	1 ± 3.7	0.036
Dosis corticoides orales de mantenimiento	0.5 ± 3.1	0.2 ± 1.6	ns
Número visitas a urgencias en el último año	2.9 ± 2.9	0.5 ± 1.4	0.000
Número ciclos de corticoides orales	3.4 ± 3.9	0.4 ± 1.3	0.000
Puntuación ACT	15.3 ± 1.6	22.7 ± 1.8	0.000
ACQ	3.3 ± 1.1	1 ± 0.7	0.000
Escala visual analógica de control	7.6 ± 1.1	2.1 ± 1.2	0.001
Cociente FEV1/FVC	68.1 ± 11.3	72.8 ± 11.7	0.004
Valor absoluto FVC	3211.6 ± 1016	3297 ± 1012	ns
% FVC del teórico	94.1 ± 19.3	96.2 ± 19.6	ns
Valor absoluto FEV1	2240 ± 810	2475 ± 812	0.005
% FEV1 del teórico	80.7 ± 22.1	88 ± 21.3	0.004
Mini AQLQ	2.4 ± 0.5	5.2 ± 0.9	0.000
Eosinófilos absolutos	694 ± 446	28.5 ± 85	0.000
IgE total antes del tratamiento	285 ± 569	117.5 ± 428	0.014

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

En la tabla 4 se muestra que para el grupo *switch* mejoraron significativamente los parámetros clínicos. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en los valores de función pulmonar, a pesar de que sí existió mejoría en calidad de vida y eosinofilia sanguínea. Por otro lado, podemos observar en la tabla 5, que en el grupo B hubo mejoría en todos los parámetros, incluyendo aquellos de función pulmonar.

	T=0	T=12	p valor
Número de ingresos hospitalarios	2.5 ± 4	0.8 ± 1.4	0.002
Días de ingreso hospitalario	11 ± 19	2.7 ± 4.8	0.036
Dosis corticoides orales de mantenimiento	0.67 ± 2.6	0 ± 0	ns
Número visitas a urgencias en el último año	6 ± 5.7	1.6 ± 2	0.000
Número ciclos de corticoides orales	6.9 ± 7	1.8 ± 2.3	0.000
Puntuación ACT	15 ± 1.7	22.1 ± 3	0.000
ACQ	3.8 ± 1.5	1.4 ± 1.3	0.000
Escala visual analógica de control	8.4 ± 1.1	2.9 ± 1.8	0.001
Cociente FEV1/FVC	67.2 ± 13	69.8 ± 12.9	ns
Valor absoluto FVC	3123.3 ± 1008.8	3112 ± 1023.7	ns
% FVC del teórico	91.6 ± 18.8	91.8 ± 20.5	ns
Valor absoluto FEV1	2141 ± 838	2227 ± 905	ns
% FEV1 del teórico	77 ± 23.7	81.7 ± 24.8	ns
Mini AQLQ	2.2 ± 0.5	4.7 ± 1.5	0.006
Eosinófilos absolutos	633 ± 525.5	8.7 ± 33.6	0.000
IgE total antes del tratamiento	665 ± 1369	445 ± 1142	0.02

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	0.5 ± 1.2	0.1 ± 0.6	0.002
Días de ingreso hospitalario	2.5 ± 6.2	0.6 ± 3.2	0.036
Dosis corticoides orales de mantenimiento	0.8 ± 3.8	0.55 ± 3.4	ns
Número visitas a urgencias en el último año	2.4 ± 2.4	0.25 ± 0.75	0.000
Número ciclos de corticoides orales	3 ± 3	0.2 ± 0.8	0.000
Puntuación ACT	15.4 ± 1.6	22.8 ± 1.7	0.000
ACQ	3.3 ± 1	1 ± 0.5	0.000
Escala visual analógica de control	7.5 ± 1.1	1.95 ± 0.7	0.001
Cociente FEV1/FVC	68.2 ± 11	73.3 ± 11.5	0.004
Valor absoluto FVC	3227 ± 1017	3316 ± 1011	ns
% FVC del teórico	94.5 ± 19.4	97.2 ± 19.5	ns
Valor absoluto FEV1	2254 ± 801	2470 ± 806	0.005
% FEV1 del teórico	81.2 ± 21.6	87.8 ± 21.1	0.004
Mini AQLQ pre	2.4 ± 0.5	5.3 ± 0.7	0.000
Eosinófilos absolutos	703 ± 423	35 ± 142	0.000
IgE total antes del tratamiento	246 ± 372	77 ± 121	0.000

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

Al valorar la respuesta clínica postratamiento, sí hubo diferencias entre grupos en FEOS (64 ± 18 vs 74 ± 10 , $p=0.002$) y diferencias casi significativas en la diferencia absoluta de FEV1 en ml (86.7 ± 316 vs 215.7 ± 238 , $p=0.068$). No hubo diferencias entre grupos en rinitis ni dermatitis atópica. El grupo de *switch* presentó menor respuesta por escala EXACTO (parcial 48%, buena 26%, completa 26% vs 6.9%, 41.4%, 51.7%, $p=0.000$) (Figura 1). Aunque la proporción de pacientes del grupo B que alcanzó FEV1 > 80% postratamiento fue superior, no alcanzó diferencias significativas (grupo B 64% vs grupo A 53%, $p=0.4$).



Figura 1: respuesta clínica por escala EXACTO en los pacientes del grupo A (*switch*) y B (*naïve*).

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 que realizan *switch* de omalizumab frente a pacientes naïve (tratados desde el inicio) con benralizumab, un aspecto cada vez más analizado en la literatura debido al desarrollo de nuevos tratamientos biológicos en los últimos años sobre distintas dianas terapéuticas [13, 23].

Por otra parte, se ha señalado como factores determinantes de *switch* tanto el fracaso terapéutico precoz como tardío, cambios en el fenotipo y efectos adversos [15-18]. La frecuencia de *switch* de omalizumab se justifica debido a ser el primero que se comercializó y por tanto sigue más años en el mercado y fue diseñado para un perfil más alérgico que eosinofílico (si bien el fenotipo alérgico es eosinofílico por sí mismo) [13, 14, 23]. Como muestra nuestro trabajo, ambos grupos fueron similares, si bien existía en el primer grupo mayor componente atópico, sin diferencias notables entre grupos en cuanto a comorbilidad.

En nuestra serie, existe predominio de mujeres en ambos grupos, 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, junto a una peor calidad de vida [24].

Podemos destacar, como hemos mencionado con anterioridad, que en nuestra serie existían diferencias en los fenotipos, con mayor proporción de alérgicos en el grupo *switch*, así como también en atopia. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en eosinofilia. Este hallazgo podría sugerir que, aunque los pacientes del grupo *switch* inicialmente presentaban un perfil predominantemente alérgico, con el tiempo pudieron ir evolucionando hacia un fenotipo más eosinofílico.

En cuanto al uso de recursos sanitarios previo al tratamiento, los pacientes del grupo que realizó *switch* a benralizumab presentaban mayor número de ingresos hospitalarios, días de ingreso y número de visitas a urgencias, así como mayor número de ciclos de corticoides orales.

Nuestro trabajo incluye 15 pacientes que realizaron *switch* de omalizumab a benralizumab, que es una muestra amplia en comparación con otros estudios, por ejemplo la muestra de solo 20 pacientes de un estudio multicéntrico europeo de 2021, con muy buenos resultados terapéuticos tanto analíticos como funcionales [23]. En nuestra serie, el grado de control del asma, medido

por ACT era inferior en el grupo que realizó *switch*, y probablemente por dicho motivo se decidió el cambio de tratamiento en el mismo. No existían diferencias basales en función pulmonar como tampoco en años de evolución de la enfermedad. Sin embargo, la mejoría en función pulmonar fue superior en el grupo *nave*. Este hecho es interesante, ya que omalizumab se ha mostrado inferior a otros tratamientos biológicos en mejorar la misma, por lo que menos pacientes pudieron alcanzar una respuesta completa.

Si analizamos el conjunto de pacientes tratados con benralizumab con independencia del grupo, mejoraron de forma significativa todos los parámetros de control del asma, número de ingresos hospitalarios, visitas a urgencias, 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 grave [27].

Globalmente, los pacientes presentaron una buena respuesta medida por FEOS con diferencias entre los grupos. Es interesante señalar que hubo diferencias en el porcentaje de pacientes con respuesta clínica completa/superrespondedores entre ambos grupos, con mayor porcentaje de respuesta completa en el grupo que inició benralizumab desde el principio. Sin embargo, globalmente en el grupo *switch*, más de un cuarto alcanzaron respuesta buena, precisamente porque un menor porcentaje de pacientes en este grupo alcanzaron a presentar un FEV1 > 80%. Esto podría explicarse teniendo en cuenta que estos pacientes habían sido tratados con un tratamiento biológico anteriormente (omalizumab), que por diversas razones, no había sido efectivo en ellos, lo que nos sugiere que presentaban 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, se propone el concepto de "no llegar tarde", proponiendo un abordaje

precoz de los pacientes con AGNC.

La clave de este asunto está en saber elegir, en la medida de lo posible, el mejor biológico a medida para el paciente, así como en tener en cuenta que el fenotipo es cambiante y puede no ser siempre el mismo. En nuestro estudio se subraya precisamente esta necesidad de reevaluar el fenotipo de forma continua durante el seguimiento, ya que los pacientes con AG pueden modificar su perfil a lo largo del tiempo. Además, benralizumab se ha mostrado efectivo tanto en el fenotipo de predominio alérgico como eosinofílico, lo que explicaría mejores resultados en aspectos como calidad de vida y función pulmonar en el grupo en que se indicó benralizumab, con independencia del fenotipo [9-11, 25,26]

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 que realizan *switch*. 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 el cambio de tratamiento biológico y el posible cambio de fenotipo en los pacientes no fueron 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 con *switch*, benralizumab fue igualmente efectivo en todos los parámetros clínicos estudiados, aunque la mejoría en función pulmonar fue menor que en el grupo naïve.
4. Los pacientes del grupo *switch* alcanzaron menor porcentaje de respuesta completa, aunque la mitad alcanzó una respuesta completa o buena.
5. Benralizumab tuvo un buen perfil de seguridad sin efectos adversos.
6. La mejoría inferior de la función pulmonar en pacientes del grupo *switch* con AGNC aconseja el inicio precoz de los fármacos biológicos, para evitar los cambios irreversibles en la vía aérea.
7. Los pacientes con AG deben ser monitorizados a lo largo del seguimiento, con el fin de reevaluar el fenotipo y valorar posibles cambios en el tratamiento.

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 β_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 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 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. Scioscia G, Nolasco S, Campisi R, Quarato CMI, Caruso C, Pelaia C, Portacci A, Crimi C. Switching biological therapies in severe asthma. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):9563. doi:10.3390/ijms24119563.
13. Menzies-Gow AN, McBrien C, Unni B, Porsbjerg CM, Al-Ahmad M, Ambrose CS, et al. Real world biologic use and switch patterns in severe asthma: Data from the International Severe Asthma Registry and the US CHRONICLE Study. *J Asthma Allergy*. 2022;15:63–78. doi:10.2147/JAA.S328653.
14. Gómez-Bastero Fernández A, Medina Gallardo JF, Delgado Romero J, Romero Falcón A, Benito Bernáldez C, Gallego Borrego J, Álvarez-Gutiérrez FJ. Effectiveness of switching to benralizumab in severe refractory eosinophilic asthma. *J Asthma Allergy*. 2022;15:727–35. doi:10.2147/JAA.S358705.
15. Oishi K, Hamada K, Murata Y, Matsuda K, Ohata S, Yamaji Y, et al. A real-world study of achievement rate and predictive factors of clinical and deep remission to biologics in patients with severe asthma. *J Clin Med*. 2023;12(8):2900.
16. Politis J, Bardin PG. Switching biological therapies in adults with severe asthma: what are the dilemmas and is it worthwhile? *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19(12):2036–43.
17. Nagase H, Suzukawa M, Oishi K, Matsunaga K. Biologics for severe asthma: The real-world evidence, effectiveness of switching, and prediction factors for efficacy. *Allergol Int*. 2023;72(1):11-23. doi: 10.1016/j.alit.2022.11.008.
18. Caruso C, Cameli P, Altieri E, Aliani M, Bracciale P, Brussino L, Caiaffa MF, Caminati M, Casolari P, Centanni S, D'Amato M, Di Marco F, Heffler E, Lombardi C, Maniscalco M, Menzella F, Patella V, Pelaia C, Racca F, Senna G, Visconti M, Canonica GW. Switching from one biologic to benralizumab in patients with severe eosinophilic asthma: An ANANKE study post hoc analysis. *Front Med*. 2022;9:950883. doi: 10.3389/fmed.2022.950883.

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. Pelaia C, Crimi C, Nolasco S, Carpagnano GE, Brancaccio R, Buonamico E, Campisi R, Gagliani C, Patella V, Pelaia G, Valenti G, Crimi N. Switch from omalizumab to benralizumab in allergic patients with severe eosinophilic asthma: A real-life experience from Southern Italy. Biomedicines. 2021;9(12):1822. doi: 10.3390/biomedicines9121822.
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. Exploring Definitions and Predictors of Severe Asthma Clinical Remission after Biologic Treatment in Adults. 2024 Oct 1;210(7):869-880.



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. 03600 - Elda. <http://www.elda.san.gva.es>
Tfno: 96 698 9019. email: 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^a 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. 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:

1º En la reunión celebrada el día 18/04/2023 ACTA N° 2023/04 se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2º 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.

3º 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:

PRESIDENTE	Dra. Francisca Sivera Mascaró (Reumatología)
VICEPRESIDENTE	Dra. María Dolores Gil Estevan (Enfermera)
SECRETARIO TÉCNICO	Dr. Julián Izquierdo Luzón (O. R. L.)
VOCALES	
	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 Aleixandre 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.